

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930

N° 31

SUR QUELQUES ORTHOALCOYLOXYBENZHYDRYLAMINES

Étude chimique et pharmacodynamique

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1930

PAR

YVONNE BONNARD

PHARMACIEN DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

LICENCIÉE ÈS-SCIENCES

ANCIENNE INTERNE DES HOPITAUX

LAURÉATE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

JURY

MM. BEHAL, *Président.*
SOMMELET, *Professeur.*
LAUNOY, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE SAGNE & CARDINAUX

148, BOULEVARD DE LA GARE

1930

**SUR QUELQUES
ORTHOALCOYLOXYBENZHYDRYLAMINES**

Étude chimique et pharmacodynamique

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1930

PAR

YVONNE BONNARD

PHARMACIEN DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
LICENCIÉE ÈS-SCIENCES
ANCIENNE INTERNE DES HOPITAUX
LAURÉATE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

JURY { MM. BEHAL, *Président.*
SOMMELET, *Professeur.*
LAUNOY, *Agrégé.*

PARIS
IMPRIMERIE SAGNE & CARDINAUX
148, BOULEVARD DE LA GARE

1930

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE



ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O. *, * I.
 PERROT, *Assesseur*, O. *, * I.
 G. DURSENT, *Secrétaire*, *, * I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. *, * I.	Cryptogamie et Microbiologie
BEHAL, Membre de l'Institut,	
G. O. *, * I.	Chimie organique.
PERROT, O. *, * I.	Histoire natur. d. médicaments
COUTIERE, O. *, * I.	Zoologie.
GRIMBERT, *, * I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O. *, * I.	Pharmacie chimique.
N.	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, *, * I.	Toxicologie.
BOUGAULT, *, * I.	Chimie analytique.
GORIS, *, * I.	Pharmacie galénique.
GUERIN, *, * I.	Botanique générale.
TASSILLY, *, * I.	Physique.
DAMIENS, *, * I.	Chimie minérale.

Professeur honoraire ; M A. VILLIERS, *, * I

CHARGÉS DE COURS

MM. SOMMELET, *, * I.	Minéralogie.
Marc HONORAT, *, * I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques
LUTZ, *, * I.	Cryptogamie.
LAUNOY, O. *, * I.	Pharmacodynamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, *, * I.	MM. PICON, * I.
LUTZ, *, * I.	FABRE, * A.
LAUNOY, O. *, * A.	MASCRE, * I.
HERISSEY, O. *, * I.	FLEURY, * I.
DELABY, *, * A.	BACH, * I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. N
 FABRE, * A. et FLEURY, * I., *agregés*,
 chargés des travaux de Chimie analytique.
 SOUÈGES, * I. Micrographie.
 LEROUX, * I. Physique.
 DEVAL, * I. Microbiologie.
 HÉRISSEY, O. *, * I., DELABY, *, * A., et PICON, :
agregés, chargés des travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, * I.

A LA MÉMOIRE DE
MONSIEUR LAURENT LAFAY

Docteur en Médecine
Pharmacien de la Faculté de Pharmacie de Paris

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour toute la sollicitude qu'il m'a témoigné pendant mon stage et mes études à la Faculté de Pharmacie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BEHAL

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse, avec l'expression de mon
profond respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOMMELET

Chargé des Cours de Minéralogie à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien Chef de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUNOY

Chargé du Cours de Pharmacodynamie
à la Faculté de Pharmacie
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de profonde gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551828_0021

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Pharmacien en Chef de l'Hôtel-Dieu

Chevalier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de respectueuse gratitude
pour la bienveillance de son accueil et de
ses conseils.*

A MADEMOISELLE JEANNE LÉVY

Docteur ès-Sciences

Docteur en Médecine

Directeur Technique de l'Institut de Biologie Clinique (Hôpital Cochin)

Chef du Laboratoire de Pharmacologie à la
Faculté de Médecine de Paris

*En témoignage de sincère reconnaissance
pour les directives éclairées et l'aide qu'elle
n'a cessé de me prodiguer.*

A MON MAITRE

MONSIEUR ANDRÉ

Docteur ès-Sciences

Pharmacien Chef de la Salpêtrière

Directeur du Laboratoire des Hautes Etudes Scientifiques

*En témoignage de profond attachement
et de respectueuse reconnaissance pour la
sollicitude et les conseils qu'il n'a cessé de
me prodiguer durant mes cinq années
d'Internat.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Secrétaire Général de la Société de Dermatologie
et de Siphiligraphie
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Ami de tous les miens à qui j'adresse
l'expression de mes sentiments reconnaissants
et dévoués pour sa constante sollicitude.*

A MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

Sur quelques orthoalcoyloxybenzhydrylamines

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

INTRODUCTION

Les travaux de Ogata (1) au Japon, ceux de MM. Tiffeneau et Fourneau en France (2) révélèrent les propriétés anesthésiques de nombreux composés aminés notamment des amines secondaires du type $(RR'COH-CH^2)^2NH$ (2). et des benzhydrylamines substituées.

Afin d'étudier les variations du pouvoir anesthésique local des benzhydrylamines substituées en fonction d'une part du poids moléculaire de ces substances et d'autre part de la position des radicaux substitués, MM. Tiffeneau, Fourneau et leurs collaborateurs (3) ont entrepris depuis quelques années une étude systématique des dérivés alcoylés, symétriques ou non, des benzhydrylamines.

L'étude des dérivés monoalcoylés en position para fut effectuée dans le laboratoire de M. Fourneau par Torrès (4), celle des dérivés mono alcoylés en position méta fut entreprise par Sallé (5) et par Valette (6) sous la direction de

(1) OGATA. *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1920, 456, p. 81 ; *Chem. Abstracts*, 1920, 40, 3476.

(2) FOURNEAU. *Journal Pharm. et Chim.*, 1910 [7], 2, 107.

(3) TIFFENEAU et FOURNEAU. *J. Pharm. et Chim.*, 1925, 1, 576 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1925, 37, 973.

(4) TORRÈS. *Bull. Soc. Chim.*, 1925, 37, 1591.

(5) SALLÉ. Thèse de Doctorat Pharmacie, 1925. — RÉGNIER et SALLÉ. *Bull. Soc. Pharm.*, 1920, 23, 91 et 148.

(6) VALETTE. *Bull. Soc. Chim.*, 1930, 47, 290.

MM. Tiffeneau et Orékhoff. De plus, Valette examina quelques dérivés dialcoylés symétriques et leurs dérivés halogénés ainsi que quelques dérivés benzyloxylés en méta et en para.

L'étude du pouvoir anesthésique local sur les muqueuses diverses et la détermination du pouvoir anesthésique sur le nerf moteur et le nerf sensible ont été effectuées par Régnier et ses collaborateurs. Toutes les substances étudiées sont douées de pouvoir anesthésique local quoiqu'à des degrés divers. Les résultats des essais pharmacodynamiques ont permis à M. Tiffeneau au Congrès de Stockholm, en 1926 (1), en tenant compte des essais de Régnier et Valette non encore publiés de formuler quelques conclusions générales sur les relations existant entre les propriétés chimiques et l'action pharmacodynamique, conclusions que nous résumons ici.

1° Le pouvoir anesthésique local des benzhydrylamines $C^6H^5-CH(NH^2)C^6H^4OR$, croît avec le nombre d'atomes de carbone lorsque R varie de C^1 à C^5 ;

2° La ramification de la chaîne alcoylée diminue le pouvoir anesthésique ;

3° L'influence de la position n'est pas la même pour les divers types d'anesthésies ; la substitution en méta semble la plus favorable pour l'anesthésie de la cornée.

Cependant si les substances de la série méta ont un pouvoir anesthésique prépondérant et sont douées d'une toxicité de l'ordre de celle de la cocaïne, elles possèdent un pouvoir irritant tel que leur emploi en clinique ne peut être envisagé. Le seul dérivé connu dans la série ortho substituée l'orthométhoxybenzhydrylamine n'étant pas irritant, nous avons préparé synthétiquement quelques-uns de ses homologues et pour compléter les recherches dans cette voie, nous avons déterminé leur pouvoir anesthésique non seulement sur les muqueuses, mais aussi sur un nerf sensible, le nerf lingual du chien.

(1) TIFFENEAU. Congrès de Physiologie de Stockholm, 1926.

Nous avons préparé huit o.alcoyloxybenzhydrylamines ainsi que leurs chlorhydrates :

$\text{CH}^3\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.méthoxybenzhydrylamine
$\text{C}^2\text{H}^5\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.éthoxybenzhydrylamine
n. $\text{C}^3\text{H}^7\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.propioxybenzhydrylamine
iso. $\text{C}^3\text{H}^7\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.isopropioxybenzhydrylamine
n. $\text{C}^4\text{H}^9\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.butyloxybenzhydrylamine
iso. $\text{C}^4\text{H}^9\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.isobutyloxybenzhydrylamine
n. $\text{C}^7\text{H}^{15}\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.heptyloxybenzhydrylamine
$\text{C}^6\text{H}^5\text{CH}^2\text{OC}^6\text{H}^4\text{CH}(\text{NH}^2)\text{C}^6\text{H}^5$	o.benzyloxybenzhydrylamine

D'une manière générale, toutes ces benzhydrylamines ont été obtenues par réduction des benzophénones correspondantes à l'aide du sodium et de l'alcool absolu. Quant aux benzophénones o.monoalcoylées, elles ont été préparées par alcoylation de l'o.oxybenzophénone. Dans tous les cas, nous avons isolé les bases et nous avons préparé les chlorhydrates correspondants sur lesquels nous avons effectué les essais pharmacodynamiques.

La détermination du pouvoir anesthésique de ces substances a été effectuée d'une part sur la cornée du lapin, d'autre part sur le nerf lingual (nerf sensible) du chien. Les résultats obtenus, que nous exposerons dans le cours de ce travail, ont été différents suivant la méthode utilisée.

Ce travail comprend trois parties : la première est consacrée à la description des opérations effectuées pour la préparation des benzhydrylamines et des matières premières qui ont servi à les obtenir, la seconde comprend la description des techniques pharmacodynamiques utilisées et l'énumération des résultats obtenus, la troisième est consacrée à l'étude des rapports qui existent entre la constitution chimique des benzhydrylamines et leur action pharmacodynamique.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE PREMIER

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LA PARTIE EXPERIMENTALE ET DESCRIPTION DE LA PREPARATION DE L'O.OXYBENZOPHENONE

Les benzhydrylamines que nous avons étudiées ont toutes été préparées par le même procédé, à savoir par réduction des oximes des benzophénones correspondantes.

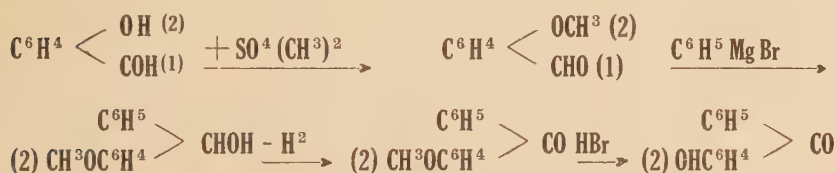
Les benzophénones substituées ont elles-mêmes été préparées par alcoylation de l'orthoxybenzophénone. Cette dernière cétone a donc été, dans tous les cas, la matière première utilisée dans ces expériences. Aussi nous sommes-nous efforcé d'en préparer une certaine quantité avec de bons rendements. Nous avons eu recours pour cette préparation à deux procédés différents d'inégale valeur.

Le premier procédé, utilisé par Ullmann et Goldberg (1), consiste à prendre pour point de départ l'acide salicylique et à le transformer d'abord en éther o.méthoxysalicylique puis en chlorure d'acide correspondant. Ce chlorure d'acide après dissolution dans le benzène est additionné de chlorure d'aluminium. On isole alors l'o.oxybenzophénone par distillation dans le vide.

Dans les nombreux essais que nous avons tentés nous

(1) ULLMANN et GOLDBERG. *Ber. der. deuts. chim. Gesel.*, 35, 2811, 1902.

avons toujours obtenu en produit purifié des rendements très inférieurs à ceux de 80 % indiqués par les auteurs précités et le plus souvent nous avons isolé un mélange de l'o.oxybenzophénone et de son dérivé méthylé. Les tentatives pour améliorer cette préparation soit en distillant préalablement le chlorure d'acide pour le purifier, soit en utilisant le chlorure de zinc au lieu de chlorure d'aluminium n'ont pas abouti à de meilleurs résultats. Nous avons alors pensé à utiliser le procédé décrit par Bayer et Villiger (1), Størmer (2 et Pernot (3), qui consiste à oxyder le benzhydrol correspondant obtenu lui-même par action du bromure de phénylmagnésium sur l'aldéhyde o.méthoxybenzoïque puis à déméthylér la benzophénone ainsi obtenue.



Nous avons préparé par cette méthode une grande quantité d'o.oxybenzophénone et nous avons obtenu des résultats notamment supérieurs aux précédents. Nous donnons tout au long le détail de nos expériences avec les légères modifications que nous avons apportées aux techniques antérieurement décrites.

Préparation de l'o.méthoxybenzaldéhyde. — Cette aldéhyde a été préparée par méthylation de l'aldéhyde salicylique au moyen de sulfate de méthyle et d'une solution de potasse. Bayer et Villiger ajoutent à 30-40° des quantités progressivement décroissantes de potasse double normale et de sulfate de méthyle jusqu'à ce que la solution ne se colore plus par addition d'alcali. Des essais préalables effectués par Pernot

(1) BAYER et VILLIGER. *Ber. der deuts. chim. Gesel.*, 1902, 35, 3023.

(2) STØRMER et FRIDERICI. *Ber der deuts. chim. Gesel.*, 1908, 41, 332.

(3) PERNOT. Thèse de Doctorat ès sciences physiques, 1929. Imprimerie de l'atelier de construction de Puteaux.

(loc. cit.) ont montré que la concentration de la solution de potasse peut être augmentée jusqu'à être quatre fois normale. Pour un même volume on peut alors méthyler une quantité d'autant plus grande d'aldéhyde que la solution de potasse est plus concentrée. Nous décrirons ci-dessous le mode opératoire que nous avons suivi pour méthyler l'aldéhyde salicylique.

Dans un ballon de 2 litres, on introduit 150 gr. d'aldéhyde salicylique puis en quatre fois les quantités de potasse et de sulfate de méthyle indiquées dans le tableau ci-dessous, on agite pendant un certain temps en refroidissant de façon que la température ne dépasse pas les températures enregistrées ci-dessous. On laisse refroidir après chaque nouvelle addition de potasse avant de poursuivre l'opération.

	Quantité de potasse	Quantité de sulfate de méthyle	Température	Temps d'agitation
1.	2 mol. 4	1 mol. 6	0° à 39°	20 minutes
2.	0 mol. 6	0 mol. 6	10° à 26°	15 —
3.	0 mol. 6	0 mol. 6	20° à 32°	15 —
4.	0 mol. 3	0 mol. 3	20° à 27°	10 —

La décoloration finale observée par Bayer et Villiger n'est pas toujours apparente et l'on est surtout guidé dans la marche de l'opération par les variations de température que l'on note avec précision quand les additions de potasse et de sulfate de méthyle sont effectuées. On épuise à l'éther la solution alcaline. Il faut laver avec soin les solutions éthérées avec de la potasse au 1/10 si l'on veut distiller directement le produit de méthylation de l'aldéhyde salicylique, car si tout le sulfate de méthyle n'est pas éliminé, il y a résinification à la chaleur. Il nous paraît préférable, pour améliorer les rendements qui peuvent atteindre 90 %, de mettre les éthers, dont on réduit préalablement le volume par distillation, au contact de bisulfite de soude. On essore la combinaison bisulfitique formée, et on régénère par chauffage

avec du carbonate au 1/10, l'aldéhyde o.méthoxybenzoïque. Cette aldéhyde distille à 114-115° sous 12 m/m et cristallise en longues aiguilles translucides fusibles à 36°.

Préparation de l'o.méthoxybenzhydrol. — $\text{CH}^3\text{O.C}^6\text{H}^4.\text{CHOH.C}^6\text{H}^5$. Cet alcool déjà décrit par Størmer (1) est obtenu par action du bromure de magnésium phényle sur l'o.méthoxybenzaldéhyde. Au bromure de magnésium benzène préparé par action de 184 gr. de bromobenzène sur 27 gr. de magnésium en suspension dans l'éther anhydre on ajoute par petites fractions 100 gr. d'aldéhyde o.méthoxysalicylique. Le complexe est décomposé à la façon habituelle, on isole le benzydrol qui fond à 141° et qui peut être oxydé sans avoir été préalablement purifié.

Préparation de l'o.méthoxybenzophénone. — Størmer (loc. cit) oxyde l'o.méthoxybenzhydrol par le mélange sulfochromique en employant quatre fois la quantité calculée théoriquement. Nous avons fait plusieurs essais qui nous ont montré que non seulement il était suffisant d'employer un léger excès de mélange sulfochromique (1/10 en plus de la quantité théorique) mais encore que cette modification évite des pertes importantes. Il faut, pendant tout le temps que dure l'addition du mélange sulfochromique, agiter énergiquement en maintenant la température de 30° à 40°. Pour cela on maintient le ballon dans la glace, on verse par petites portions le mélange oxydant préparé pour 70 gr. de méthoxybenzhydrol par exemple, avec 56 gr. 5 de bichromate de potasse, 48 cm³ d'acide sulfurique et 269 cm³ d'eau (un essai fait avec un mélange d'acide acétique et d'acide chromique ne nous a pas fourni la cétone cherchée). Quand tout le mélange sulfochromique est ajouté, on épuise à l'éther ; la solution éthérée est ensuite soigneusement lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de soude et distillée dans le vide. On obtient ainsi une huile passant à 197°-198° sous 19 m/m qui cristallise peu à peu en longues aiguilles jaunes fusibles à 39°. Rendement 72 %.

(1) STØRMER. *Ber. der deuts. chim. Gesel.*, 1908, 41, 331.

Déméthylation de la o.méthoxybenzophénone. — Nous avons employé la méthode décrite par Størmer (loc. cit.) qui utilise l'action de l'acide bromhydrique à 48 %. A la cétone dissoute dans quatre fois sa quantité d'acide acétique glacial on ajoute de l'acide bromhydrique à 48 % en quantité juste suffisante pour éviter toute précipitation d'une huile. Cette quantité d'acide est égale à environ quatre à cinq fois la quantité théorique. On chauffe 1 h. 30 au réfrigérant à reflux. D'après Størmer, lorsque la solution se trouble, on considère que la déméthylation est terminée. Nous avons observé que la solution d'abord jaune clair noircit bientôt. Ce noircissement qui semble causé par la présence, dans l'acide bromhydrique, de brome libre carbonisant un peu la cétone empêche souvent de préciser le moment où l'opération est terminée.

On laisse refroidir et l'on jette le tout dans l'eau puis on épuise à l'éther. Après distillation de l'éther, le résidu ne cristallise pas, si au préalable il n'a pas été distillé. On distille donc l'huile résiduelle à 178° sous 18 m/m. Par refroidissement, l'o.oxybenzophénone cristallise en aiguilles fusibles à 41°.

Des essais ultérieurs effectués avec de l'acide bromhydrique à 40 % et à 30 % nous ont donné d'aussi bons résultats.

Alcoylation de l'o.oxybenzophénone. $\text{ROC}^6\text{H}^4.\text{CO.C}^6\text{H}^5$. — La méthode utilisée a été la suivante : on ajoute à l'o.oxybenzophénone un léger excès de la quantité théorique d'alcoolat de sodium préalablement préparé par action du sodium dans l'alcool absolu, puis, après refroidissement, par petites fractions, l'halogénure d'alcoyle. On chauffe au bain-marie. Le liquide se trouble par suite de la formation de bromure de sodium. L'ébullition souvent assez difficile est prolongée au moins pendant cinq heures, puis on verse le liquide obtenu dans un peu d'eau. Le dérivé alcoylé précipite. On épuise à l'éther, on lave soigneusement à la soude et à l'eau pour éliminer la cétone phénolique n'ayant pas réagi, on

sèche sur du sulfate de soude anhydre et on distille dans le vide. Pour augmenter le rendement on peut, après deux ou trois heures d'ébullition, ajouter au liquide contenu dans le ballon quelques cm³ d'alcoolat de sodium et d'halogénure d'alcoyle. Les rendements qui, pour les premiers termes, atteignent 80 % (rendement maximum 88 %) décroissent à mesure que le poids moléculaire du bromure d'alcoyle augmente, mais ils ne sont jamais inférieurs à 50 %.



ont été obtenues par action du chlorhydrate d'hydroxylamine et de l'acétate de soude en solution hydroalcoolique sur les cétones. Pour les premiers termes, l'opération s'effectue à froid, mais, pour les homologues supérieurs, le rendement est amélioré si on chauffe doucement au bain-marie pendant quelques heures. La cristallisation de l'oxime s'effectue parfois spontanément, mais le plus souvent l'oxime ne précipite qu'après addition d'eau.

Nous avons isolé dans un certain nombre de cas deux corps différents qui semblent représenter les deux formes stéréoisomères de l'oxime elles sont dans un certain cas toutes deux cristallisées, dans d'autres cas, l'une est liquide, l'autre solide. Toutes les fois qu'au cours de notre travail nous avons pu séparer ces deux isomères, nous avons constaté qu'une des deux formes était stable, tandis que l'autre se transformait peu à peu, soit spontanément, soit après chauffage ou dissolution dans un solvant en son isomère. Etant donné le but précis de notre travail, qui consistait à préparer les amines correspondantes, nous n'avons pas été plus avant dans l'étude de ces stéréoisomères.

Les oximes ainsi préparées sont peu stables ; elles peuvent se conserver quelques semaines si on les purifie par de nombreuses cristallisations. Elles se transforment rapidement en une huile jaunâtre très épaisse qui est en partie constituée par la cétone régénérée.

Préparation des amines $\begin{matrix} \text{ROC}^6\text{H}^4 \\ \text{C}^6\text{H}^5 \end{matrix} > \text{CH NH}^2$. — Les amines étudiées ont été obtenues par réduction des oximes soit au moyen de sodium et d'alcool absolu soit par l'amalgame de sodium.

Dans le premier cas, on ajoute à l'oxime dissoute dans dix fois son poids d'alcool, huit fois la quantité théorique de sodium, autant que possible en une seule fois, pour que la réaction s'effectue rapidement. Quand tout le sodium a disparu on verse le contenu du ballon dans un peu d'eau et on refroidit avec de la glace. On acidifie avec précaution avec de l'acide chlorhydrique dilué. Il faut éviter soigneusement l'échauffement du liquide. On épuise à l'éther les produits neutres ainsi que les produits secondaires formés au cours de la réaction. On alcalinise les eaux par de l'ammoniaque diluée; l'amine régénérée se sépare ; on l'épuise à l'éther.

Nous avons toujours cherché à obtenir d'emblée le chlorhydrate d'amine et à cet effet nous avons opéré de la façon suivante. La solution étherée de l'amine est soigneusement séchée sur du sulfate de soude, l'éther est chassé et le résidu est repris par un peu d'éther anhydre dans lequel on fait passer un courant d'HCl gazeux sec jusqu'à précipitation du chlorhydrate. Il est bon d'éviter tout excès d'acide chlorhydrique. Cette méthode d'ailleurs n'a pas réussi pour tous les termes, notamment pour le dérivé benzylé pour lequel nous avons dû évaporer la solution étherée après saturation de HCl, dissoudre le résidu dans l'alcool absolu et abandonner la solution alcoolique jusqu'à cristallisation dans le vide. Les rendements sont le plus souvent médiocres.

Dans l'espoir de les améliorer, nous avons essayé de réduire au moyen de l'amalgame de sodium en milieu acide l'oxime dissoute à chaud dans l'alcool, on ajoute peu à peu de l'amalgame de sodium à 3 % et de l'acide acétique afin de maintenir la liqueur acide. On évite d'agiter le ballon pour éviter une trop rapide décomposition de l'amalgame

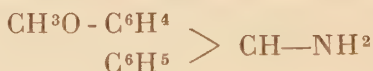
de sodium ; au bout de quelque temps l'acétate de soude formé commence à cristalliser, on le dissout dans un peu d'alcool. Quand quelques cm^3 de la solution alcoolique ne se troublent plus par addition d'eau on peut considérer la réaction comme terminée. Cette méthode assez longue nous a fourni des rendements inférieurs à ceux obtenus par réduction des oximes au moyen de sodium.

Régénération des amines. — Les amines de cette série sont des corps très altérables qui se carbonatent facilement à l'air. Pour les obtenir purs et pouvoir prendre leurs constantes physiques, il est bon de les régénérer à partir de leur chlorhydrate. L'opération doit être effectuée très rapidement afin d'éviter tout contact avec l'air. On dissout le chlorhydrate dans une petite quantité d'eau et on neutralise par de la soude diluée, il est quelquefois utile de tiédir à 30 ou 40° pour faciliter la réaction. On épuise à l'éther dans lequel l'amine se dissout. On sèche les éthers sur du sulfate de soude puis on distille le résidu dans le vide.

CHAPITRE II

Nous avons décrit dans ce chapitre les diverses opérations chimiques que nous avons effectuées pour obtenir les diverses orthoalcoyloxybenzhydrylamine que nous avons préparées.

I. O.METHOXYBENZHYDRYLAMINE



Cette substance a été préparée par Sallé puis par Pierre Billon (1) en réduisant l'oxime de l'o.méthoxybenzophénone, aussi ne ferons-nous que résumer les préparations effectuées à nouveau pour obtenir ce dérivé par réduction de l'oxime de l'o.méthoxybenzophénone.

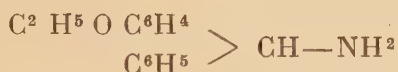
Obtention de l'o.méthoxybenzophénone. $\text{CH}^3\text{O} - \text{C}^6\text{H}^4\text{CO} - \text{C}^6\text{H}^5$. — Cette cétone se prépare en faisant agir l'iodure de méthyle sur l'o.oxyméthoxybenzophénone en présence d'éthylate de sodium. Purifiée par cristallisation dans l'alcool, elle fond à 39° et distille à 210° sous 27 m/m.

Oxime de l'o.méthoxybenzophénone. — Cette oxime est obtenue par action d'une solution hydroalcoolique de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de soude sur l'o.méthoxybenzophénone. Pour l'obtenir pure, nous l'avons dissoute à raison de 1 gr. dans 3 cm³ de benzène chaud puis filtrée et précipitée par 15 à 20 cm³ d'éther de pétrole. Nous avons pu obtenir des cristaux fusibles à 150° qui se transforment par chauffage en cristaux fusibles à 130°. Ainsi il nous a été possible, à l'exemple de P. Billon, d'obtenir les deux formes stéréoisomères de l'oxime.

(1) Pierre BILLON. *Ann. de Physique et Chimie* [10], 1927, 67, 340.

Préparation du chlorhydrate d'orthométhoxybenzhydramine. — La réduction de l'oxime ci-dessus par l'amalgame de sodium à 3 % fournit avec un rendement de 42 % une base qui traitée par l'acide chlorhydrique laisse précipiter un chlorhydrate qu'on purifie par cristallisation dans une solution éthérée alcoolique. Il fond à 250°. La solubilité dans l'eau à 15° est 2,66 %. Insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'éther de pétrole, il est un peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude et très soluble dans l'alcool méthylique et éthylique.

II. O.ETHOXYBENZHYDRYLAMINE



Cette substance a été obtenue par réduction de l'oxime de l'o.éthoxybenzophénone.

Obtention de l'o.éthoxybenzophénone. — Cette cétone a été préparée par la méthode indiquée plus haut en éthylant l'o.oxibenzophénone par le sodium et l'alcool absolu. Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux on prépare l'éthylate de sodium au moyen de 2 gr. de sodium et de 50 gr. d'alcool absolu. Quand la dissolution du sodium dans l'alcool est terminée, on ajoute 15 gr. d'o.oxibenzophénone et on agite jusqu'à dissolution ; on laisse refroidir puis on ajoute 17 gr. 5 de bromure d'éthyle. On chauffe le tout pendant cinq heures au bain-marie. Pour améliorer le rendement, on ajoute une nouvelle quantité d'éthylate de sodium obtenue avec 0 gr. 1 de sodium, et 5 gr. de bromure d'éthyle. est terminée, on chase par distillation les deux tiers de l'alcool, puis on verse le résidu dans 300 à 400 cm³ d'eau. Il se forme un précipité formé en majorité par l'o.éthoxybenzophénone. On l'épuise à l'éther, on lave très soigneusement les solutions éthérées à la soude qui dissout l'o.oxibenzophénone

n'ayant pas réagi, puis à l'eau. On sèche sur du sulfate de soude anhydre et on distille dans le vide à 199° sous 20 mm. Nous avons ainsi 13 gr. d'o.éthoxybenzophénone. Rendement, 85 %.

Cette cétone se présente comme un produit légèrement jaunâtre qui cristallise par refroidissement et fond à 40°.

ANALYSE. — *Subst.* : 0 gr. 25. — CO_2 : 0,7301. — H^2O : 0,1415. — *Trouvé* C % 79,79, H % 6,29. — *Calculé pour* $C^{15}H^{14}O^2$ C % 79,64, H % 6,19.

Semicarbazone de l'o.éthoxybenzophénone. — La semicarbazone a été préparée par action du chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude en solution hydroalcoolique sur la cétone.

Dans un becher on introduit 1 gr. d'o.éthoxybenzophénone dissous dans l'alcool, puis une solution aqueuse aussi concentrée que possible, préparée avec 1 gr. d'acétate de soude et 1 gr. de chlorhydrate de semicarbazide ; on homogénise en ajoutant de l'alcool jusqu'à ce que la liqueur soit limpide. On laisse reposer deux jours. On obtient le plus souvent, après addition de quelques gouttes d'eau, un précipité qui cristallise dans l'alcool et fond à 159-160°.

Oxime de o.éthoxybenzophénone. — Cette oxime a été obtenue par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la cétone correspondante.

Dans un ballon de 250 cm³ on dissout 8 gr. d'o.éthoxybenzophénone dans 30 cm³ d'alcool à 95°. On chauffe pour faciliter la dissolution. D'autre part, on dissout, dans la plus petite quantité d'eau possible : 10 cm³, 10 gr. chlorhydrate d'hydroxylamine et 10 gr. d'acétate de soude. On homogénise le tout en ajoutant un peu d'alcool, on laisse reposer 24 heures puis on verse le mélange dans 300 ou 400 cm³ d'eau ; l'oxime formée précipite. On laisse reposer, il se forme au fond du vase un précipité blanc fusible à 159°. Après essorage du produit solide, il reste au fond du vase un produit huileux qui est constitué par une deuxième forme liquide de l'oxime. Cette oxime

est peu stable, elle se transforme rapidement en oxime solide fondant à 159°, identique à la forme solide primitivement isolée. (Rdt. 80 %.) L'oxime est insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole, soluble dans l'alcool.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 375. — Substance dosée : 0 gr. 075. — Nombre de cm^3 d'HCl N/70 correspondant à 0,0002 N : 2 cm^3 23. — Trouvé N % : 5,95. — Calculé pour $\text{C}^{15}\text{H}^{15}\text{O}^2\text{N}$. N % : 5,80.

Préparation du chlorhydrate de l'o.éthoxybenzhydrylamine. — Cette substance est obtenue par réduction de l'oxime par le sodium et l'alcool absolu.

Dans un ballon de 500 cm^3 muni d'un réfrigérant à reflux en pyrex, on dissout 6 gr. de l'oxime dans 110 cm^3 d'alcool et on y ajoute 8 gr. de sodium.

On introduit le sodium autant que possible en un seul morceau, le rendement est d'autant meilleur que la réduction a été plus violente. La réaction terminée, on verse le liquide dans un matras contenant environ 100 cm^3 d'eau. L'amine formée précipite ainsi que l'oxime qui n'a pas réagi. On un excès d'acide chlorhydrique qui favoriserait la dissolution plonge le matras dans la glace et on acidifie avec précaution avec de l'acide chlorhydrique dilué, il faut surtout éviter l'élévation de la température. Une fois acidification des eaux, on épuise à l'éther. L'amine est transformée en chlorhydrate soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther. L'oxime n'ayant pas réagi est enlevé par l'éther.

On lave l'éther à l'eau. Les eaux épuisées et les eaux de lavage sont réunies. On les alcalinise à l'aide d'ammoniaque. On épuise les eaux ammoniacales à l'éther qui dissout l'amine ; on sèche soigneusement les éthers sur du sulfate de soude, on chasse l'éther au bain-marie et on reprend par l'éther anhydre. Dans la solution étherée anhydre d'amine on fait passer un courant sec d'acide chlorhydrique gazeux : le chlorhydrate d'o.éthoxybenzhydrylamine précipite, il faut éviter un excès d'acide chlorhydrique qui favoriserait la dissolu-

tion du chlorhydrate dans l'éther. Le produit ainsi obtenu est essoré mais il est impur et très acide. Pour le purifier, on le dissout dans la plus petite quantité possible d'alcool absolu chaud. On laisse refroidir et on précipite par l'éther anhydre. Nous avons ainsi obtenu 4 gr. d'une poudre blanche fusible à 245° au bain-marie, soit un rendement de 70 % environ.

Le chlorhydrate d'o.éthoxybenzhydrylamine est soluble dans l'eau. A 17°, cette solubilité est de 4,17 %. Il est très soluble dans l'alcool méthylique et l'alcool éthylique, insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'éther de pétrole.

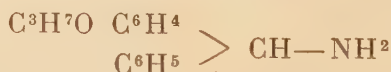
ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0305. — Substance dosée : 0 gr. 0061. — Nombre de cm³ d'HCl N 70 correspondant à 0,0002 de N : 1,62. — Trouvé N % : 5,31. — Calculé pour C¹⁵H¹⁸ONCl, N % : 5,23.

o.éthoxybenzhydrylamine. — On dissout le chlorhydrate dans très peu d'eau et on neutralise par la soude diluée, l'amine régénérée est épuisée à l'éther et distillée dans le vide à 185-187° sous 22-24 mm. C'est une huile légèrement ambrée se carbonatant très rapidement à l'air. Pour la conserver on la transforme en chlorhydrate.

Tartrate d'o.éthoxybenzhydrylamine. — Ce corps est obtenu par addition d'acide acétique à l'o.éthoxybenzhydrylamine. On obtient un produit blanc dont la solubilité maxima dans l'eau est à 1/200. Il fond à 90°.

Acétate d'o.éthoxybenzhydrylamine. — L'acétate a été obtenu par addition d'acide acétique à l'o.éthoxybenzhydrylamine. Il fond à 135°.

III. O.PROPYLOXYBENZHYDRYLAMINE



Cette amine a été préparée par réduction de l'oxime de l'o.propyloxybenzophénone au moyen du sodium et de l'alcool absolu.

Obtention de l'o.propyloxybenzophénone. — Cette cétone a été préparée par le même procédé que les précédentes : dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit 150 cm³ d'alcool absolu puis 3 gr. 9 de sodium. On ajoute 30 gr. d'o.oxybenzophénone puis, après refroidissement, 35 gr. de bromure de propyle. On chauffe alors cinq heures au bain-marie. Après distillation des deux tiers de l'alcool, on jette dans l'eau, on épuise à l'éther, on lave à la soude puis à l'eau. On obtient ainsi par distillation dans le vide à 204° sous 20 mm, 25 gr. d'un produit visqueux, de couleur paille, ne cristallisant pas par refroidissement, avec un rendement de 70 %.

ANALYSE. — Substance : 0 gr. 20 — CO² : 0,511. — H²O : 0,1215. — Trouvé C % : 80,20. — H % : 6,75. — Calculé pour C¹⁴H¹⁵O², C % : 80. — H % : 6,75.

Semicarbazone de l'o.propyloxybenzophénone. — La semicarbazone est préparée par action du chlorhydrate de semicarbazide et de l'acétate de soude sur la cétone. Elle fond à 110°.

Oxime de l'o.propyloxybenzophénone. — Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit 28 gr. de o.propyloxybenzophénone et 100 cm³ d'alcool ainsi qu'une solution aqueuse de 30 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 30 gr. d'acétate de soude. La réaction ne se fait à froid qu'avec un mauvais rendement qu'on améliore en chauffant doucement au bain-marie et en agitant mécaniquement.

On filtre la solution à chaud pour éliminer le chlorure de sodium et on laisse refroidir. Il se dépose en général des cristaux d'oxime que l'on fait cristalliser à nouveau. Souvent les liqueurs alcooliques renferment encore de l'oxime. On verse alors les liqueurs alcooliques dans une grande quantité d'eau, jusqu'à ce que l'addition d'eau ne produise plus de trouble, on laisse reposer un ou deux jours. Nous avons obtenu dans le cas de l'o.propyloxybenzophénone deux oximes, l'une li-

guide, l'autre solide. Après les avoir séparées, nous avons constaté que la forme liquide se transforme peu à peu dans la forme solide ; au bout de 4 à 5 jours, la transformation est complète. Les produits cristallins ont même solubilité et même point de fusion. De même, en dissolvant la forme liquide dans l'alcool et en chauffant légèrement, on voit apparaître par refroidissement des cristaux identiques à ceux de l'oxime solide (Rdt 48 %). Ces cristaux sont insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole, solubles dans l'alcool et dans l'éther. Le point de fusion est très difficile à déterminer, l'oxime se détruisant avant de fondre. Cependant en projetant quelques parcelles du produit sur le bain de mercure, il a été possible de déterminer le point de fusion instantané, 114°.

ANALYSE (Microkjeldahl). — Substance pesée : 0 gr. 0455. — Substance dosée : 0 gr. 0091. — Nombre de cm^3 d'HCl N 70 correspondant à 0,0002 de N : 2 cm^3 565. — Trouvé N % : 5,64. — Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{17}\text{O}^2\text{N}$, N % : 5,49.

Chlorhydrate de l'o.propyloxybenzhydrylamine. — Cette substance est obtenue par réduction de l'oxime au moyen du sodium et de l'alcool absolu.

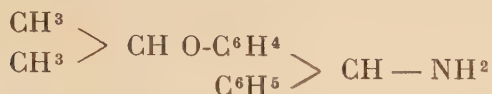
Dans un ballon de 250 cm^3 muni d'un réfrigérant ascendant on introduit 10 gr. d'oxime de l'o.propyloxybenzophénone, 180 cm^3 d'alcool absolu et 10 gr. de sodium. Après préparation du chlorhydrate à la façon habituelle, on obtient un abondant précipité blanc qu'on essore et purifie par dissolution dans l'alcool absolu et précipitation par l'éther anhydre, le rendement est d'environ de 40 à 50 %.

Le chlorhydrate fond à 240-250° en se décomposant. Sa solubilité à 17° dans l'eau est de 5 %. Très soluble dans l'alcool, il est insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'éther de pétrole.

ANALYSE (Microkjeldahl). — Substance pesée : 0 gr. 04325. — Substance dosée : 0 gr. 00865. — Nombre de cm^3 d'HCl N 70 : 2 cm^3 22. — Trouvé N % : 5,14. — Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{20}\text{ONCl}$, N % : 5,04.

o.propyloxybenzhydramine. — Pour obtenir la base pure on dissout le chlorhydrate dans l'eau, on neutralise par de la soude diluée, on épuise à l'éther, c'est une huile ambrée distillant à 180° sous 19 mm.

IV. O.ISOPROPYLOXYBENZHYDRYLAMINE



Cette amine a été préparée par réduction de l'oxime de l'o.isopropyloxybenzophénone au moyen du sodium et de l'alcool absolu.

o.isopropyloxybenzophénone. — Cette cétone se prépare par le même procédé que ses homologues. Dans un ballon de 250 cm³ on introduit 30 gr. d'o.oxybenzophénone, l'alcoolat de sodium préparé avec 3 gr. 9 de sodium et 150 cm³ d'alcool absolu, et 35 gr. de bromure d'isopropyle. On chauffe cinq heures à douce ébullition. On obtient ainsi 24 gr. d'un liquide visqueux de couleur ambrée, incristallisable qui distille à 196° sous 17 mm. et à 193° sous 14 mm. Le rendement est en moyenne de 65 %, légèrement inférieur à celui obtenu pour l'obtention de son isomère.

ANALYSE. — Substance pesée : 0 gr. 223. — CO² : 0 gr. 6607. H²O : 0 gr. 1364. — Trouvé C % : 80,82 %. — H % : 6,8 %. — Calculé pour C¹⁶H¹⁶O². — C % : 80 % — H % : 6,6 %.

Semicarbazone de l'o.isopropyloxybenzophénone. — La semicarbazone est préparée par action du chlorhydrate de semicarbazide et de l'acétate de soude sur la cétone. Elle ne cristallise pas.

Oxime de l'o.isopropyloxybenzophénone. — Cette oxime est préparée comme son isomère. Dans un ballon de 150 cm³ on introduit 10 gr. d'isopropyloxybenzophénone et une solution aqueuse préparée avec 12 gr. d'acétate de soude dissout dans très peu d'eau, on homogénise avec de l'alcool. On

chauffe doucement au bain-marie cinq heures. On filtre puis on laisse reposer.

Au bout de 24 heures, s'il ne s'est pas déposé de cristaux, on précipite par l'eau. L'oxime obtenue après purification dans l'alcool est un produit blanc cristallin, fusible à 111°. Rendement 30 %. Soluble dans l'alcool, il est insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole.

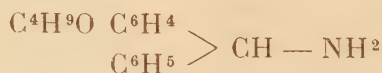
ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0405. — Substance dosée : 0 gr. 0081. — Nombre de cm^3 d'HCl N/70 : 2 cm^3 43. — Trouvé N % : 5,85. — Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{17}\text{O}^2\text{N}$: 5,49.

Chlorhydrate d'o.isopropyloxybenzhydramine. — Ce chlorhydrate est obtenu par réduction de l'oxime par le sodium et l'alcool absolu. Dans un petit ballon de 150 cm^3 , on introduit 5 gr. d'o.isopropyloxybenzophénone, 75 cm^3 d'alcool absolu et 5 gr. de sodium. Pour isoler le chlorhydrate, on opère de la même façon que pour son isomère. On obtient ainsi 2 gr. 50 d'un corps pulvérulent blanc dont la solubilité dans l'eau à 17° est de 5,5 %, qui est insoluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther de pétrole, fusible à 255-260°. Le rendement est en moyenne de 50 %.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0322. — Substance dosée : 0 gr. 00645. — Nombre de cm^3 d'HCl N % : 1 cm^3 66. — Trouvé N % : 5,11. — Calculé pour $\text{C}^{15}\text{H}^{20}\text{ONCl}$: 5,04.

o.isopropyloxybenzhydramine. — Cette amine est obtenue par le même procédé que le dérivé propylé. C'est une huile ambrée, très altérable à l'air car elle se carbonate très rapidement, elle distille à 188° sous 18 mm.

V. O.BUTYLOXYBENZHYDRYLAMINE



Cette substance a été obtenue par réduction de l'oxime de l'o.butyloxybenzophénone.

Obtention de l'o.butyloxybenzophénone. — Cette cétone se prépare par le même procédé que les homologues inférieurs. Dans un ballon de 250 cm³ on introduit 30 gr. d'o.oxybenzophénone, l'alcoolat de sodium préparé avec 3 gr. 80 de sodium et 150 cm³ d'alcool absolu, et 40 gr. de bromure de butyle. On chauffe à reflux pendant 4 à 5 heures.

On obtient après isolement 27 gr. d'un liquide sirupeux, jaune paille, ne cristallisant pas à la température ordinaire et distillant à 205° sous 19 mm. Le rendement est en moyenne de 87 %.

Analyse. — Substance pesée : 0 gr. 2432. — CO² : 0 gr. 696. — H²O : 0 gr. 1578. — Trouvé : C % : 80,61. — H % : 7,25. — Calculé pour C¹⁷H¹⁸O². — C % : 80,31. — H % : 7,08.

Semicarbazone de l'o.butyloxybenzophénone. — La semicarbazone est préparée comme précédemment par action du chlorhydrate de semicarbazide sur la cétone. C'est un produit visqueux jaune paille qui ne cristallise pas.

Oxime de l'o.butyloxybenzophénone. — Cette oxime est préparée à chaud de la même façon que ses homologues. Dans un ballon de 250 cm³ on introduit 10 gr. d'o.butyloxybenzophénone ainsi qu'une solution aqueuse préparée avec 11 gr. 50 de chlorhydrate d'hydroxylamine et 11 gr. 50 d'acétate de soude dissous dans très peu d'eau, on homogénise par addition d'alcool, on chauffe doucement cinq heures au bain-marie. On isole deux formes stéréoisomères de l'oxime, une liquide, l'autre solide. La forme liquide se transforme rapidement dans la forme solide pour donner des cristaux identiques fondant à 69°, solubles dans l'alcool et l'éther, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole. Le rendement est d'environ 30 %.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0,038. — Substance dosée : 0,0776. — Nombre de cm³ HCl N/70 : 1 cm³ 99. — Trouvé N % : 5,26. — Calculé pour C¹⁷H¹⁸O²N N % : 5,20.

Chlorhydrate de l'o.butyloxybenzhydrylamine. — Cette substance est obtenue par réduction de l'oxime correspondante par le sodium et l'alcool absolu.

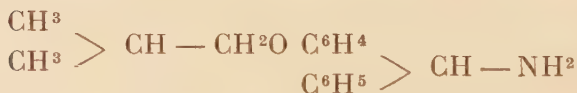
Dans un ballon de 250 cm³ on introduit 8 gr. de l'oxime de l'o.butyloxybenzophénone, 100 gr. d'alcool et 7 gr. de sodium. Après isolement du chlorhydrate à la façon habituelle et purification, on obtient 4 gr. de produit, soit un rendement de 50 % environ.

Le chlorhydrate fond à 250°, sa solubilité dans l'eau à 17° est de 3 % ; il est très soluble dans l'alcool, il est insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'éther de pétrole.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0,0409. — Substance dosée : 0,00818. — Nombre de cm³ d'HCl N/70 : 1,98. — Trouvé N % : 5,04. — Calculé pour C¹⁷H²²NOCl N % : 4,80.

o.butyloxybenzhydrylamine. — Après neutralisation du chlorhydrate de benzhydrylamine par la soude diluée, on obtient une huile jaunâtre distillant à 199° sous 21 mm.

VI. O.ISOBUTYLOXYBENZHYDRYLAMINE



Cette substance a été obtenue par réduction de l'oxime de l'o.isobutyloxybenzophénone.

Obtention de l'o.isobutyloxybenzophénone. — Cette cétone se prépare de la même façon que ces homologues inférieurs. Dans un ballon de 300 cm³ on introduit 40 gr. d'o.oxybenzophénone, l'alcoolat de sodium préparé avec 5 gr. 2 de sodium et 200 gr. d'alcool absolu, et 53 gr. de bromure d'isopropyle. On agite et on termine l'opération comme pour les cétones précédentes. On a ainsi obtenu 36 gr. d'un produit sirupeux jaune paille ne cristallisant pas à la température ordinaire et distillant à 193° sous 144 mm. Le rendement est de 70 à 80 %.

ANALYSE. — Substance pesée : 0 gr. 1954. — CO² : 0 gr. 5781. — H²O : 0 gr. 1264. — Trouvé C % : 80,70. — H % : 7,19 — Calculé pour C¹⁷H¹⁸O². — C % : 80,31 et H % : 7,08.

Semicarbazone de l'o.isobutyloxybenzophénone. — La semicarbazone est préparée comme précédemment avec un rendement de 50 %. C'est un produit visqueux jaunâtre, incristallisable.

Oxime de l'o.isobutyloxybenzophénone. — Cette oxime est préparée par la même méthode que les homologues inférieurs. Dans un ballon de 250 cm³ on introduit 10 gr. d'o.isobutyloxybenzophénone, une solution aqueuse préparée avec 12 gr. 50 de chlorhydrate d'hydroxylamine et 11 gr. 50 d'acétate de soude, on homogénise par addition d'alcool, on chauffe doucement cinq heures au bain-marie.

On obtient après refroidissement et précipitation un produit blanc solide, fondant à 64°, soluble dans l'alcool et l'éther, insoluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éther de pétrole. Le rendement est d'environ 50 %. Cette oxime s'altère à l'air.

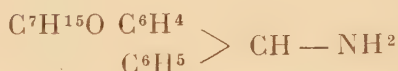
ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0370. — Substance dosée : 0 gr. 0074. — Nombre de cm³ d'HCl N/70 : 1,97. — Trouvé N % : 5,35. — Calculé pour C¹⁷H¹⁹O²N N % : 5,20.

Chlorhydrate de l'o.isobutyloxybenzhydrylamine. — Dans un ballon de 250 cm³ on introduit 8 gr. de l'oxime d'o.isobutyloxybenzophénone, 100 gr. d'alcool et 7 gr. de sodium. On opère comme précédemment ; après isolement du chlorhydrate, on obtient 3 gr. 50 d'un produit blanc fusible à 265°. Sa solubilité dans l'eau à 17° est de 6 %. Ce chlorhydrate est soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'éther de pétrole. Le rendement est de 43 %.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0222. — Substance dosée : 0 gr. 0044. — Nombre de cm³ d'HCl N/70 : 1 cm³ 07. — Trouvé N % : 4,92. — Calculé pour C¹⁷H²²ONCl. — N % : 4,80.

o.isobutyloxybenzhydrylamine. — Par neutralisation du chlorhydrate en solution dans l'eau et isolement, on obtient une huile jaune paille distillant à 195° sous 18 mm.

VII. O.HEPTYLOXYBENZHYDRYLAMINE



Cette substance a été obtenue par réduction de l'oxime de l'o.heptyloxybenzophénone.

O.heptyloxybenzophénone. — Cette cétone se prépare par la même méthode que les homologues. Dans un ballon de 300 cm³ on introduit 40 gr. d'o.oxybenzophénone, l'alcoolat de sodium préparé avec 5 gr. 2 de sodium et 200 gr. d'alcool absolu et 41 gr. de bromure d'heptyle, on termine l'opération comme pour les cétones précédentes.

On obtient 45 gr. d'un produit huileux jaunâtre, ne cristallisant pas à la température ordinaire et distillant dans le vide à 208° sous 21 mm. Le rendement est de 70 à 75 %.

ANALYSE. — Substance pesée : 0 gr. 1221. — CO² : 0 gr. 5725. — H²O : 0 gr. 1402. — Trouvé C % : 81,30. — H % : 8,30. — Calculé pour C²⁰H²⁴O². — C % : 81,08. — H % : 8,10.

Semicarbazone de l'o.heptyloxybenzophénone. — Cette semicarbazone est préparée comme ses homologues inférieurs. C'est un produit blanc cristallisé fondant à 175°. Le rendement est d'environ 50 %.

Oxime de l'o.heptyloxybenzophénone. — Cette oxime s'obtient comme les homologues inférieurs. Dans un ballon de 250 cm³ on introduit 10 gr. d'o.heptyloxybenzophénone avec une solution aqueuse préparée avec 11 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 11 gr. d'acétate de soude. On homogénise par addition d'alcool puis on chauffe cinq heures au bain-marie. On obtient un produit blanc cristallisé se conservant mieux que les oximes précédentes, fondant à 175°. Le rendement est d'environ 60 %. Très soluble dans l'alcool, cette oxime est insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole.

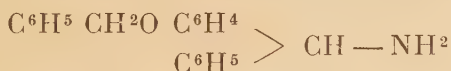
ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0445. — Substance dosée : 0 gr. 0089. — Nombre de cm^3 d'HCl N/70 : 2 cm^3 09. — Trouvé N % : 4,70. — Calculé pour $\text{C}^{20}\text{H}^{25}\text{O}^2\text{N}$. — N % : 4,50.

Chlorhydrate d'o.heptyloxybenzhydrylamine. — Ce chlorhydrate est préparé comme les précédents. Dans un ballon de 250 cm^3 on introduit 10 gr. de l'oxime de l'o.heptyloxybenzophénone, 120 gr. d'alcool absolu et 9 gr. de sodium. Après isolement du chlorhydrate on a 6 gr. de produit blanc fondant à 254° , soluble dans l'eau à 18° dans la proportion de 2,5 %, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther, le chloroforme, très peu soluble dans l'éther de pétrole.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0376. -- Substance dosée : 0 gr. 00752. — Nombre de cm^3 d'HCl N/70 : 1,63. — Trouvé N % : 4,35. — Calculé pour $\text{C}^{20}\text{H}^{28}\text{O}^2\text{N}$, N % : 4,19, 4,19.

O.heptyloxybenzhydrylamine. — Après neutralisation, du chlorhydrate, on obtient une huile jaunâtre distillant à 187° sous 19 mm.

VIII. O.BENZYLOXYBENZHYDRYLAMINE



Ce produit est obtenu par réduction de l'oxime de l'o.benzyloxybenzophénone.

O.benzyloxybenzophénone. — Cette cétone se prépare comme les homologues. Dans un ballon de 300 cm^3 on introduit 40 gr. d'o.oxibenzophénone, l'alcoolat de sodium préparé avec 5 gr. de sodium et 300 gr. d'alcool absolu, et 30 gr. 60 de chlorure de benzyle. La réaction se fait bien, on termine comme pour les cétones précédentes. On obtient 40 gr. d'un liquide huileux, incolore quand il est très pur, cristallisant par refroidissement. La benzyloxybenzophénone distille à 264° sous 20 mm. et fond à 62° au bain de mercure. Le rendement est d'environ 61 %.

ANALYSE. — Substance pesée : 0 gr. 2111. — CO^2 : 0 gr. 6530. — H^2O : 0 gr. 1086. — Trouvé C % : 83,70. — H % : 5,72. — Calculé pour $C^{20}H^{15}O^2$, C % : 83,33. — H % : 5,55.

Semicarbazone de l'o.benzyloxybenzophénone. — Cette substance est préparée par la méthode habituelle. On obtient au bout de 2 ou 3 jours un produit cristallisé blanc fondant à 60° .

Oxime de l'o.benzyloxybenzophénone. — Cette oxime est obtenue par le même procédé que les précédentes. Dans un ballon de 250 cm^3 on introduit 10 gr. d'o.benzyloxybenzophénone, une solution aqueuse préparée avec 11 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et 11 gr. d'acétate de soude. Après homogénéisation on chauffe 5 h. au bain-marie, on obtient par précipitation au bout de 2 jours un produit visqueux qu'il faut purifier par une série de cristallisations successives. On a alors des cristaux blancs fondant à 96° . Le rendement est d'environ 60 %.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0305. — Substance dosée : 0,0061. — Nombre de cm^3 d'HCl N/70 : 1,47. — Trouvé N % : 4,83. — Calculé pour $C^{20}H^{17}O^2N$. — N % : 4,62.

Chlorhydrate de l'o.benzyloxybenzhydrilamine. — Cette amine se prépare par la méthode habituelle, mais l'obtention du chlorhydrate est plus délicate que dans les cas précédents. Dans un ballon de 250 cm^3 on introduit 10 gr. de et 9 gr. 3 de sodium. A la fin de l'opération on fait passer un courant d'acide chlorhydrique dans la solution étherée d'amine, le chlorhydrate formé se dissout au fur et à mesure de sa formation à la faveur de l'acide chlorhydrique dissout dans l'éther. On fait alors évaporer l'éther, il se dépose un produit très impur et chargé d'acide chlorhydrique, on le purifie par l'éther de pétrole, on le redissout dans très peu d'alcool absolu et on le précipite par l'éther anhydre. On obtient alors un produit pulvérulent blanc fondant à 188^3 , soluble dans l'eau à 17° dans la proportion de 1,12 %, soluble dans l'alcool, in-

soluble dans l'éther anhydre. Le rendement est d'environ 40 %.

ANALYSE (Microkjehldal). — Substance pesée : 0 gr. 0288. — Substance dosée : 0,00572. — Nombre de cm^3 d'HCl N/70 : 1,285. — Trouvé N % : 4,50. — Calculé pour $\text{C}^{20}\text{H}^{20}\text{ONCl}$. — N % : 4,30.

O.benzhyloxybenzhydramine. — Après neutralisation du chlorhydrate dissous dans l'eau et isolement, on obtient une huile jaune paille distillant à 150° sous 19 mm.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

DETERMINATION DU POUVOIR ANESTHESIQUE ET DE LA TOXICITE DES ORTHOALCOYLOXYBENZHYDRYLAMINES

L'action anesthésique des benzhydryamines a été étudiée :

1° Sur la cornée de l'œil du lapin (1) en utilisant la méthode décrite par Régnier ;

2° Sur le nerf lingual du chien en étudiant les variations de l'excitabilité du nerf lingual de chien par la mesure de deux caractéristiques, rhéobase et chronaxie (Régnier et Valette) (2).

Nous décrirons successivement dans les deux premiers chapitres les techniques utilisées pour déterminer le pouvoir anesthésique des benzyhydrylamines ainsi que les résultats que nous avons obtenus. Enfin, dans un troisième chapitre, nous indiquerons la toxicité des substances que nous avons préparées, toxicités que nous avons déterminées sur la souris.

(1) RÉGNIER. C. R. Ac. Sc., 1923, 177, p. 558. — *Bull. Soc. Pharm.*, 1923, 30, 580.

(2) RÉGNIER et VALETTE. *Bull. Soc. Pharm.* 1929, 36, 284.

CHAPITRE PREMIER

DETERMINATION DU POUVOIR ANESTHESIQUE DES O.ALCOYLOXYBENZHYDRYLAMINES

La méthode utilisée pour ces déterminations est celle qui a été mise au point par Régnier (1). Nous résumerons ici cette technique qui consiste à comparer le pouvoir anesthésique d'une substance sur les terminaisons nerveuses de la cornée du lapin par rapport à un anesthésique type, la cocaïne, pris comme étalon.

1) Vérification du reflexe normal. — A la minute 0, avec un crin fin, on vérifie qu'en excitant la cornée du lapin, la paupière se ferme. Une deuxième vérification est effectuée à la minute 4.

2) Anesthésie. — Le lapin est alors placé de telle sorte que son œil puisse être maintenu ouvert, le globe oculaire regardant en haut. On verse dans l'œil à la minute 4 1/2, 1/20 de cm³ de la solution de l'anesthésique à étudier ; à la minute 5 1/2 on verse de nouveau 1/20 de cm³. On prend soin que la solution anesthésique soit entièrement absorbée par la cornée.

3) Mesure du degré d'anesthésie. — Avec un crin souple, on effectue à intervalles réguliers, d'une seconde par exemple, une série d'excitations sur la cornée du lapin jusqu'à fermeture de la paupière. Si l'anesthésie est forte, on atteindra 100 excitations sans fermeture de la paupière. On ne dépasse pas ce chiffre et l'on attendra pour reprendre une

(1) RÉGNIER, *Loc. cit.*

deuxième série d'excitations, que l'œil se soit reposé quelques minutes. Les temps où s'effectuent les excitations sont d'ailleurs rigoureusement fixés à l'avance : la première excitation avant l'anesthésie ayant été faite à la minute 0, les excitations après l'anesthésie se font aux minutes suivantes : 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60.

Pour obtenir la mesure du degré d'anesthésie sur une cornée de lapin, on totalise le nombre d'excitations obtenues avec le même produit pendant la première heure. On répète l'opération sur les deux yeux de quatre lapins et on effectue la moyenne des huit chiffres obtenus. Pour comparer le pouvoir anesthésique d'une substance avec celui de la cocaïne, il est nécessaire de répéter les mêmes expériences avec des solutions de cocaïne à des titres tels que l'on obtienne des chiffres encadrant celui qui représente la valeur de l'anesthésique à examiner. Un simple calcul donne alors la concentration de chlorhydrate de cocaïne qui correspond au chiffre fourni par la solution à étudier.

Soient **T** le titre % de la solution de cocaïne la plus concentrée ;

t le titre % de la solution de cocaïne la plus diluée ;

N le nombre d'excitations correspondant à **T** ;

n le nombre d'excitations correspondant à **t** ;

U le titre % de l'anesthésique étudié ;

M le nombre d'excitation correspondant à **U** ;

Y le titre % de la solution équivalent à **U** ;

$$Y = \frac{T(M-n) + t(N-M)}{N-n}$$

La valeur relative de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne est égale à $= \frac{Y}{U}$

ETUDE DU POUVOIR ANESTHESIQUE DE QUELQUES BENZYDRYLAMINES ORTHO-SUBSTITUEES

1) **O.méthoxybenzhydrylamine.** — Les résultats obtenus avec des solutions de chlorhydrate de méthoxybenzhydrylamine à 1 % ainsi qu'avec des solutions de cocaïne à 1 % et 0,1 % sont résumés dans le tableau suivant :

		Cocaïne 1 %	O.methoxybenzhydrylamine 1 %	Cocaïne 0,1 %
Lapin 1	Œil droit.....	542	79	75
	Œil gauche.....	529	78	65
Lapin 2	Œil droit.....	544	50	42
	Œil gauche.....	533	49	39
Lapin 3	Œil droit.....	539	235	179
	Œil gauche.....	550	78	48
Lapin 4	Œil droit.....	515	43	26
	Œil gauche.....	514	57	33
Total		4.266	669	507
Moyenne		533	83	63

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution d'o.méthoxybenzhydrylamine à 1 % a pour titre :

$$\frac{1 (83-63) + 0,1 (533-83)}{470} = 0,14$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la

$$\text{cocaïne} = \frac{0,14}{1} = 0,14.$$

2) o.éthoxybenzhydramine. — a) Chlorhydrate. — Les résultats obtenus avec une solution de chlorhydrate d'o.éthoxybenzhydramine à 1 % ainsi qu'avec des solutions de cocaïne à 1 % et 0,25 % sont résumés dans le tableau suivant :

		Cocaïne 1 %	Produit 1 %	Cocaïne 0,25 %
Lapin 1	Œil droit.....	481	243	166
	Œil gauche.....	491	241	179
Lapin 2	Œil droit.....	567	305	208
	Œil gauche.....	560	316	205
Lapin 3	Œil droit.....	538	173	189
	Œil gauche.....	538	172	150
Lapin 4	Œil droite.....	460	202	123
	Œil gauche.....	448	203	132
Total		4.083	1.855	1.352
Moyenne		510	232	169

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution d'o.éthoxybenzhydramine à 1 % a pour titre :

$$\frac{0,25 (510-232) + 1 (232-169)}{510-169} = 0,49$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne = $\frac{0,49}{1} = 0,49$.

b) Tartrate d'o.éthoxybenzhydramine. — Cette substance dont le maximum de solubilité est 1/200 n'a pas d'action anesthésique à cette concentration.

c) **Acétate d'o.éthoxybenzhydrylamine.** — Les résultats obtenus avec une solution d'acétate d'o.éthoxybenzhydrylamine à 1 % et avec des solutions de chlorhydrate de cocaïne à 1 et à 0,25 % sont réunis dans le tableau suivant :

		Cocaïne 1 %	Acétate O. éthoxy- benzhydry- lamine 1 %	Cocaïne 0,25 %
Lapin 1	Œil droit.....	442	186	123
	Œil gauche.....	445	181	95
Lapin 2	Œil droit.....	572	279	155
	Œil gauche.....	565	235	149
Lapin 3	Œil droit.....	512	133	83
	Œil gauche.....	508	128	84
Lapin 4	Œil droit.....	450	265	213
	Œil gauche.....	449	243	201
Total		3.943	1.650	1.102
Moyenne		493	208	138

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution d'acétate d'o.éthoxybenzhydrylamine à 1 % a pour titre :

$$\frac{0,25 (493-208) + 1 (208-138)}{493-138} = 0,40.$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne = $\frac{0,40}{1} = 0,40.$

L'acétate d'o.éthoxybenzhydrylamine a donc une valeur anesthésique du même ordre que le chlorhydrate de la même base, bien qu'un peu plus faible.

3) **o.propyloxybenzhydramine.** — Les résultats obtenus avec une solution de chlorhydrate d'o.propyloxybenzhydramine à 1 % ainsi qu'avec des solutions de cocaïne à 1 et à 0,5 % sont les suivants :

		Cocaïne 1 %	O. propyloxy dyphenyl- benzhy- drylamine 1 %	Cocaïne 0,5 %
Lapin 1	Œil droit	609	137	77
	Œil gauche	618	149	146
Lapin 2	Œil droit	390	205	160
	Œil gauche	375	252	145
Lapin 3	Œil droit	516	269	117
	Œil gauche	516	274	105
Lapin 4	Œil droit	483	338	276
	Œil gauche	499	322	264
Total		4.006	1.946	1.220
Moyenne		500	243	161

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution d'o.propyloxybenzhydramine à 1 % a pour titre :

$$\frac{0,5 (500-243) + 1 (243-166) 0,63}{500-161} = 0,63.$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne = $\frac{0,63}{1} = 0,63.$

4) **o.isopropyloxybenzhydramine.** — Les résultats obtenus avec une solution de chlorhydrate d'o.isopropyloxybenzhydramine à 1 % ainsi qu'avec des solutions de cocaïne à 1 et 0,5 % sont résumés dans le tableau suivant :

		Cocaïne 1 %	Isopropy- loxy-ben- zhydyla- mine 1 %	Cocaïne 0,5 %
Lapin 1	Œil droit.....	529	396	262
	Œil gauche.....	536	374	273
Lapin 2	Œil droit.....	534	381	317
	Œil gauche.....	532	369	323
Lapin 3	Œil droit.....	521	445	259
	Œil gauche.....	432	325	182
Lapin 4	Œil droit.....	559	296	287
	Œil gauche.....	550	303	328
Total		4.193	2.889	2.231
Moyenne		524	361	278

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution de o.isopropyloxybenzhydramine à 1 % a pour titre:

$$\frac{0,5 (524-361) + 1 (361-278)}{524-278} = 0,68.$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la

$$\text{cocaïne} = \frac{0,68}{1} = 0,68.$$

5) o.butyloxybenzhydrylamine. — Les résultats obtenus avec une solution de chlorhydrate d'o.butyloxybenzhydrylamine à 1 % ainsi qu'avec des solutions de cocaïne à 1 et à 0,5 % sont les suivants :

		Cocaïne 1 %	Butyloxy- benzhy- drylamine 1 %	Cocaïne 0,5 %
Lapin 1	Œil droit.....	479	285	176
	Œil gauche.....	483	299	161
Lapin 2	Œil droit.....	505	346	296
	Œil gauche.....	518	353	282
Lapin 3	Œil droit.....	629	549	316
	Œil gauche.....	620	566	318
Lapin 4	Œil droit.....	592	448	226
	Œil gauche.....	526	449	238
Total		4.352	3.295	3.013
Moyenne		544	411	251

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution d'o.butyloxybenzhydrylamine à 1 % a pour titre :

$$\frac{0,5 (544-411) + 1 (411-251)}{544-251} = 0,78.$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne = $\frac{0,78}{1} = 0,78.$

6) o.isobutyloxybenzhydrylamine. — Les résultats obtenus avec une solution de chlorhydrate d'o.isobutyloxybenzhydrylamine à 1 % ainsi qu'avec des solutions de cocaïne à 1 et à 0,5 % sont résumés dans le tableau suivant :

		Cocaïne 1 %	Isobuty- loxy- benzhy- drylamine 1 %	Cocaïne 0,5 %
Lapin 1	Œil droit.....	707	503	316
	Œil gauche.....	697	517	314
Lapin 2	Œil droit.....	557	262	209
	Œil gauche.....	562	275	215
Lapin 3	Œil droit.....	562	363	194
	Œil gauche.....	560	363	192
Lapin 4	Œil droit.....	435	86	93
	Œil gauche.....	431	78	72
Total		4.511	2.447	1.605
Moyenne		563,87	305,87	200,62

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution d'o.isobutyloxybenzhydrylamine à 1 % a pour titre :

$$\frac{0,5 (563,87 - 305,87) + 1 (305,87 - 200,62)}{563,87 - 200,62} = 0,66.$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne = $\frac{0,66}{1} = 0,66.$

7) **o.heptyloxybenzhydramine.** — Les résultats obtenus avec une solution de chlorhydrate d'o.heptyloxybenzhydramine à 1 % ainsi qu'avec des solutions de chlorhydrate de cocaïne à 1 et 0,2 % sont les suivants :

		Cocaïne 1 %	Hepty- loxy- benzhy- drylamine 1 %	Cocaïne 0,2 %
Lapin 1	Œil droit.....	582	65	49
	Œil gauche.....	574	71	48
Lapin 2	Œil droit.....	594	116	54
	Œil gauche.....	586	117	53
Lapin 3	Œil droit.....	659	149	92
	Œil gauche.....	657	144	83
Lapin 4	Œil droit.....	406	81	42
	Œil gauche.....	493	80	41
Total		4.451	823	462
Moyenne		556	103	57

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution de o.heptyloxybenzhydramine à 1 % a pour titre :

$$\frac{0,2 (556-103) + 1 (103-57)}{566-57} = 0,28.$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne = $\frac{0,28}{1} = 0,28.$

8) o.benzyloxybenzhydramine. — Les résultats obtenus avec une solution de chlorhydrate d'o.benzyloxybenzhydramine à 1 % ainsi qu'avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 et 0,2 % sont les suivants :

		Cocaïne 1 %	Benzy- loxy- benzhy- drylamine 1 %	Cocaïne 0,2 %
Lapin 1	Œil droit.....	564	73	35
	Œil gauche.....	568	71	33
Lapin 2	Œil droit.....	521	37	37
	Œil gauche.....	529	39	36
Lapin 3 {	Œil droit.....	619	45	39
	Œil gauche.....	638	59	38
Lapin 4 {	Œil droit.....	291	24	15
	Œil gauche.....	315	25	17
Total		4.045	373	250
Moyenne		505,6	46,6	31,25

La solution de chlorhydrate de cocaïne équivalent à la solution d'o.benzyloxybenzhydramine à 1 % a pour titre :

$$\frac{0,2 (505,6 - 46,6) + 1 (46,6 - 31,25)}{505,6 - 31,25} = 0,25.$$

La valeur de l'anesthésique étudié par rapport à la cocaïne = $\frac{0,25}{1} = 0,25.$

Nous donnons dans le tableau récapitulatif ci-dessous un résumé de ces expériences. Dans la première colonne, nous avons inscrit le pouvoir anesthésique de chaque substance ayant donné arbitrairement à celui de la cocaïne la valeur 1. Dans la deuxième colonne, le pouvoir anesthésique moléculaire et dans la troisième colonne le pouvoir anesthésique moléculaire ayant arbitrairement donné la valeur 1 à celui de la cocaïne.

	Pouvoir anesthé- sique	Pouvoir anesthésique moléculaire	Pouvoir anesthé- sique mo- léculaire, celui de la cocaïne étant 1.
Chlorhydrate de Cocaïne ..	1	$29^4 \times 10^{-4}$	1
1) Chl. de Methoxybenzhy- drylamine.....	0,14	$5,61 \times 10^{-4}$	0,19
2) Chl. d'Ethoxybenzhydry- lamine.....	0,49	$18,59 \times 10^{-4}$	0,63
3) Chl. de Propyloxybenzhy- drylamine.....	0,63	$22,70 \times 10^{-4}$	0,78
4) Chl. d'Isopropyloxyben- zhydrylamine.....	0,67	$24,14 \times 10^{-4}$	0,82
5) Chl. de Butyloxybenzhy- drylamine.....	0,78	$26,75 \times 10^{-4}$	0,90
6) Chl. d'Isobutyloxyben- zhydrylamine.....	0,66	$22,29 \times 10^{-4}$	0,75
7) Chl. d'Heptyloxybenzhy- drylamine.....	0,28	$8,39 \times 10^{-4}$	0,28
8) Chl. de Benzyloxybenzhy- drylamine.....	0,25	$7,67 \times 10^{-4}$	0,26

CHAPITRE II

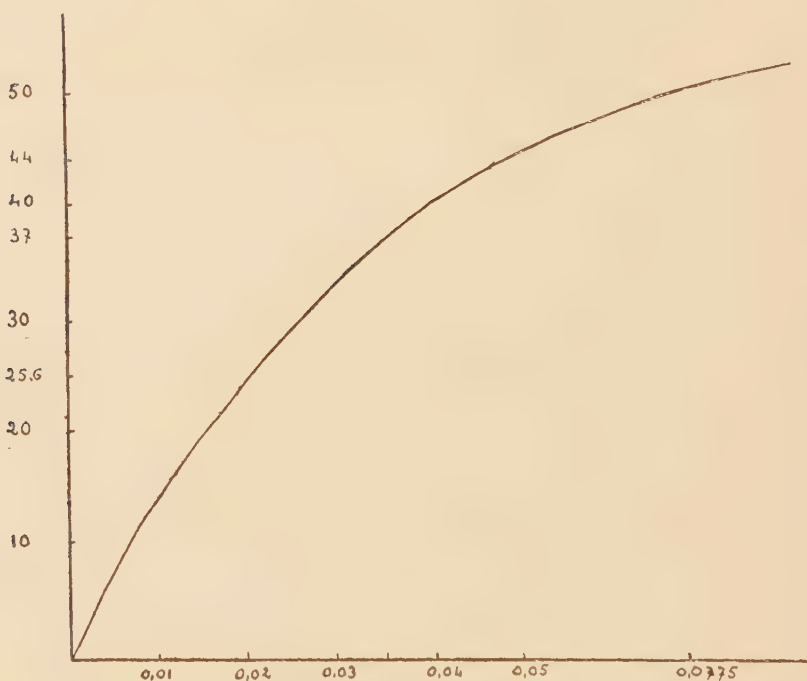
MESURE DE L'ANESTHESIE PRODUITE PAR LES O.ALCYOXYBENZHYDRYLAMINES SUR LE NERF LINGUAL DU CHIEN

Nous avons utilisé la technique proposée par Régnier et Valette (loc. cit.) qui consiste à étudier l'action des anesthésiques locaux sur le nerf lingual, voie sensitive du réflexe linguo-maxillaire, découvert par H. Cardot et H. Laugier (1), réflexe qui peut être déclenché par une excitation électrique unique. Cette technique consiste à suivre l'action anesthésique par la mesure de la chronaxie du nerf lingual.

Les chiens utilisés sont endormis par injection intraveineuse de 0 gr. 12 par kg. de chloralose. Ils sont alors placés sur le dos et fixés sur une gouttière de Claude Bernard, la tête dépassant la gouttière et la mâchoire supérieure fixée à une tige de la gouttière, le maxillaire inférieur libre et tourné vers le haut.

(1) H. CARDOT et H. LAUGIER. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 86, 529. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1922, 174, 1368.

Un des nerfs linguaux est isolé, entouré d'un coton imbibé de Ringer (1), placé primitivement sur une petite gouttière de caoutchouc puis chargé sur une électrode d'argent, la cathode étant placée du côté des centres réflexes. On prend comme seuil le plus petit mouvement du maxillaire



D'après Régnier et Valette. Courbe établie en portant en abscisses les concentrations en chlorhydrate de cocaïne et en ordonnées les diminutions pour 100 de chronaxie du nerf lingual.

inférieur. On utilise pour la détermination de la chronaxie les appareils habituels, réducteur de potentiel, série de capacités, clef de charge et de décharge, shunt. On détermine préalablement la rhéobase, puis on double la rhéobase et on détermine

(1) La solution de Ringer utilisée à la composition suivante :

NaCl : 9 gr. — KCl : 0 gr. 42. — CaCl_2 : 0,24. — Co^3NaH : 3 gr. — PO^4NaH^2 : 0 gr. 014. — H_2O : q. s. pour 1000 cm^3 .

la chronaxie, enfin on vérifie à nouveau la stabilité de la rhéobase. Après s'être assuré par des mesures répétées à deux ou trois reprises à dix minutes d'intervalle de la constance de la chronaxie, on substitue au coton imbibé de liquide de Ringer un coton trempé dans la solution de l'anesthésique étudié et on détermine de dix en dix minutes la baisse minimum de chronaxie.

M. Régnier et Valette ont construit une courbe que nous reproduisons ici en portant pour abscisses les doses de chlorhydrate de cocaïne utilisées et aux ordonnées les valeurs représentant les baisses moyennes minima de chronaxie. Cette courbe étalon qui a été établie d'après un grand nombre d'expériences permet d'exprimer la valeur d'un anesthésique par rapport à celle de la cocaïne.

Il est possible dans ces expériences d'utiliser successivement les deux nerfs linguaux de l'animal. Si celui-ci commence à se réveiller, il est bon de lui injecter une nouvelle quantité de chloralose (0,4 à 0,5 par kg). Pour la détermination du pouvoir anesthésique de chacune des benzhydrylamine que nous avons étudiées nous avons effectué une série de quatre expériences. Le plus souvent nous avons, par un ou deux essais préliminaires, déterminé la concentration la plus favorable à l'expérimentation, c'est-à-dire celle qui donne une diminution de chronaxie d'environ 40 %. Utilisant cette concentration, nous avons alors effectué en série trois essais dont nous avons pris la moyenne. On trouvera ci-dessous le détail de nos expériences.

1) o.méthoxybenzhydrylamine. — On détermine la baisse minimum de chronaxie provoquée par l'o.méthoxybenzhydrylamine à la dilution de 2×10^{-4} . L'expérience est répétée un certain nombre de fois. Nous donnons dans le tableau I le détail d'une expérience et, dans le tableau II, nous résumons les quatre essais effectués avec cette substance.

TABLEAU 1.

Heures	Rhéobase	Capacité (micro-farads)	Rhéobase
10 h. 5	40	0.048	40
10 h. 10	40	0,048	40
10 h. 15	40	0,048	40
Action de l'o.méthoxy-benzhydrylamine à 1/2.000			
10 h. 20	40	0.044	40
10 h. 30	40	0.041	40
10 h. 40	60	0.035	60
10 h. 50	60	0.040	60
11 h.	380	0.047	380
11 h. 10	550	0.047	550
Baisse minimum de la capacité=0,013			
Baisse minimum % de la chronaxie = $\frac{13 \times 100}{48} = 27 \%$			

TABLEAU 2.

Titre des sol. d'o.methoxyben zhydrylamine	PH des solutions	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse mini- mum % de la chronaxie
2×10^{-4}	6,8	0.048	0.013	27
2×10^{-4}	6,8	0.028	0.003	10
2×10^{-4}	6,8	0.026	0.006	24
2×10^{-4}	6,8	0.039	0.020	51
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 28.				

Pour évaluer l'activité de la substance examinée par rapport à celle de la cocaïne, on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant en ordonnée la valeur 28, cette droite coupe la courbe en un point qui a pour abscisse 0,0225. Ainsi le corps étudié agit à la dilution de

2×10^{-4} comme une solution de cocaïne à $2,25 \times 10^{-4}$. On peut en conclure que l'anesthésie du nerf lingual du chien produite par l'o.éthoxybenzhydramine a une valeur qui est environ

$\frac{2,25}{2} = 1,12$ fois plus importante que celle qui est produite par la cocaïne.

2) o.éthoxybenzhydramine. — Nous avons effectué nos essais avec deux concentrations différentes d'o.éthoxybenzhydramine, soit 2×10^{-4} et à $1,6 \times 10^{-4}$ et nous avons déterminé la baisse minimum moyenne de chronaxie provoquée par ces dilutions sur le nerf lingual du chien.

Titre des solutions d'o.éthoxy- benzhydramine	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse minimum % de la chronaxie
<i>a)</i>			
2×10^{-4}	0.035	0.020	57
2×10^{-4}	0.027	0.011	40
2×10^{-4}	0.043	0.024	55
2×10^{-4}	0.042	0.027	64
2×10^{-4}	0.039	0.020	51
2×10^{-4}	0.033	0.015	45
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 50			
<i>b)</i>			
$1,6 \times 10^{-4}$	0.037	0.012	33
$1,6 \times 10^{-4}$	0.040	0.017	42
$1,6 \times 10^{-4}$	0.033	0.013	39
$1,6 \times 10^{-4}$	0.057	0.027	47
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 40.			

a) Pour évaluer l'activité de l'o.éthoxybenzhydramine à la dilution de 2×10^{-4} par rapport à celle de la cocaïne, on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant comme ordonnée la valeur 50. Cette droite coupe la courbe étalon en un point qui a pour abscisse 0,0775. Ainsi l'o.éthoxybenzhydramine agit à la dilution de 2×10^{-4} comme une solution de cocaïne à $7,75 \times 10^{-4}$. L'anesthésie du nerf lingual du chien produit par l'o.éthoxybenzhydramine a une

valeur qui est environ 3,87 fois plus importante que celle qui est produite par la cocaïne.

b) On opère de même pour les chiffres obtenus avec la seconde dilution d'o.éthoxybenzhydrylamine, soit $1,6 \times 10^{-4}$ et l'on trouve que la parallèle à l'axe des abscisses menés en portant en ordonnée la valeur 40, coupe la courbe étalon en un point qui a pour abscisse 0,040.

L'anesthésie du nerf lingual du chien a une valeur qui est environ 2,5 fois plus importante que celle qui est produite par la cocaïne.

En prenant la moyenne de ces deux valeurs, on peut admettre que la valeur anesthésique de l'o.éthoxybenzhydrylamine sur le nerf lingual du chien est environ 3,18 fois plus importante que celle de la cocaïne.

3) o.propyloxybenzhydrylamine. — Après avoir déterminé par une expérience préliminaire la baisse minimum de chronaxie (51 %) pour une dilution d'o.propyloxybenzhydrylamine à 2×10^{-4} , nous avons déterminé la baisse minimum moyenne de chronaxie pour une dilution plus faible de la même substance, soit $1,33 \times 10^{-4}$.

Titre des solutions	PH des solutions	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse mini- mum % de la chronaxie
$1,33 \times 10^{-4}$	6,6	0,024	0,008	33
$1,33 \times 10^{-4}$	6,6	0,029	0,011	37
$1,33 \times 10^{-4}$	6,6	0,030	0,013	43
$1,33 \times 10^{-4}$	6,6	0,030	0,011	36
Baisse minimum % de la chronaxie : 37,25.				

Pour évaluer l'activité de l'o.propyloxybenzhydrylamine à la dilution de $1,33 \times 10^{-4}$ par rapport à celle de la cocaïne, on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant comme ordonnée la valeur 37,25. Cette droite coupe la courbe en un point qui a pour abscisse 0,0355. Ainsi l'o.propyloxybenzhydrylamine agit à la dilution de $1,33 \times 10^{-4}$ comme une solution de cocaïne à $3,55 \times 10^{-4}$.

On peut en conclure que l'anesthésie du nerf lingual produite par l'o.propyloxybenzhydrylamine a une valeur qui est environ $\frac{3,55}{1,33} = 2,6$ fois plus importante que celle qui est produite par la cocaïne.

4) o.isopropyloxybenzhydrylamine. — Après avoir déterminé par une expérience préliminaire la baisse minimum de chronaxite (50 %) pour une dilution d'o.isopropyloxybenzhydrylamine de 2×10^{-4} , nous avons déterminé la baisse minimum moyenne de chronaxie provoquée par une dilution plus faible $1,3 \times 10^{-4}$.

Titre des solutions	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse minimum % de la chronaxie
$1,3 \times 10^{-4}$	0,055	23	41
$1,3 \times 10^{-4}$	0,039	15	38
$1,3 \times 10^{-4}$	0,042	20	47
$1,3 \times 10^{-4}$	0,029	11	37
$1,3 \times 10^{-4}$	0,045	14	41
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 38,8			

Pour évaluer l'activité de la substance examinée par rapport à celle de la cocaïne, on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant en ordonnée la valeur 38,8. Cette droite coupe la courbe en un point qui a pour abscisse 0,038, le corps étudié agit à la dilution de $1,3 \times 10^{-4}$ comme une solution de cocaïne à $3,8 \times 10^{-4}$.

On peut en conclure que l'anesthésie du nerf lingual du chien produite par l'o.isopropyloxybenzhydrylamine à une valeur qui est environ 2,8 fois plus importante que celle qui est produite par la cocaïne.

5) o.butyloxybenzhydrylamine. — On a déterminé la baisse minimum de chronaxie provoquée par l'o.butyloxybenzhydrylamine à la dilution de 2×10^{-4} .

Titre des solutions	PH des solutions	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse minimum % de la chronaxie
2×10^{-4}	6,4	0,032	0,13	40
2×10^{-4}	6,4	0,035	0,14	40
2×10^{-4}	6,4	0,029	0,11	38
2×10^{-4}	6,4	0,024	0,008	33
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 37,7				

Pour évaluer l'activité de la substance examinée par rapport à celle de la cocaïne, on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant en ordonnée la valeur 37,7. Cette droite coupe la courbe en un point qui a pour abscisse 0,036. Ainsi le corps étudié agit à la dilution de 2×10^{-4} comme une solution de cocaïne à $3,6 \times 10^{-4}$.

On peut en conclure que l'anesthésie du nerf lingual du chien produite par l'o.butyloxybenzhydrylamine est environ 1,8 fois plus importante que celle qui est produite par la cocaïne.

6) o.isobutyloxybenzhydrylamine. — On a déterminé la baisse minimum de chronaxie provoquée par l'o.isobutyloxybenzhydrylamine à la dilution de 2×10^{-4} .

Titre des solutions	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse minimum % de la chronaxie
2×10^{-4}	0,040	0,013	32,5
2×10^{-4}	0,039	0,012	31
2×10^{-4}	0,050	0,021	42
2×10^{-4}	0,042	0,018	43
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 37			

Pour évaluer l'activité de la substance examinée par rapport à celle de la cocaïne on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant en ordonnée la valeur 37. Cette droite coupe la courbe en un point qui a pour abscisse 0,035. Ainsi l'o.isobutyloxybenzhydrylamine agit à la dilution de 2×10^{-4} comme une solution de cocaïne à $3,5 \times 10^{-4}$.

On peut en conclure que l'anesthésie du nerf lingual du chien produite par l'o.isobutyloxybenzhydrylamine a une valeur qui est environ 1,75 fois plus importante que celle qui est produite par la cocaïne.

7) **o.heptyloxybenzhydrylamine.** — Après avoir déterminé la baisse minimum de chronaxie qui est de 8 % pour une dilution d'o.heptyloxybenzhydrylamine de 2×10^{-4} , nous avons déterminé la baisse minimum moyenne de chronaxie pour une dilution de la même substance de 4×10^{-4} .

Titre des solutions	PH des solutions	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse minimum % de la chronaxie
4×10^{-4}	6,6	0,038	0,010	26
4×10^{-4}	6,8	0,145	0,040	27
4×10^{-4}	6,8	0,148	0,036	24
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 25,6				

Pour évaluer l'activité de l'o.heptyloxybenzhydrylamine par rapport à celle de la cocaïne on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant en ordonnée la valeur 25,6. Cette droite coupe la courbe en un point qui a pour abscisse 0,02. Ainsi le corps étudié agit à la dilution 4×10^{-4} comme une solution de cocaïne à 2×10^{-4} .

On peut en conclure que l'anesthésie du nerf lingual du chien produite par l'o.heptyloxybenzhydrylamine a une valeur qui est environ la moitié de celle qui est produite par la cocaïne.

8) **o.benzyloxybenzhydrylamine.** — On a déterminé la baisse minimum de chronaxie provoquée par l'o.benzyloxybenzhydrylamine à la dilution de 5×10^{-4} .

Titre des solutions	PH des solutions	Capacité normale	Baisse minimum de la capacité	Baisse minimum % de la chronaxie
5×10^{-4}	6,6	0,039	0,017	43
5×10^{-4}	6,8	0,025	0,012	48
5×10^{-4}	6,8	0,032	0,014	43
Baisse minimum moyenne % de la chronaxie : 44,6				

Pour calculer l'activité de la substance examinée par rapport à celle de la cocaïne on mène sur la courbe étalon une parallèle à l'axe des abscisses en portant en ordonnée la valeur 44,6. Cette droite coupe la courbe en un point qui a pour abscisse 0,05. Ainsi le corps étudié agit à la dilution 5×10^{-4} comme une solution de cocaïne à 5×10^{-4} .

On peut en conclure que l'anesthésie du nerf lingual du chien produite par l'o.benzyloxybenzhydrylamine a une valeur qui est environ égale à celle qui est produite par la cocaïne.

Nous donnons dans le tableau récapitulatif suivant un résumé de ces expériences. Dans la première colonne, nous avons attribué arbitrairement au pouvoir anesthésique de la cocaïne la valeur 1. Dans la deuxième colonne, nous avons inscrit le pouvoir moléculaire anesthésique et dans la troisième colonne le pouvoir moléculaire anesthésique ayant donné arbitrairement la valeur 1 à celui de la cocaïne.

Substances	Pouvoir anesthésique des substances en donnant arbitrairement à celui de la cocaïne la valeur 1	Pouvoir anesthésique moléculaire	Pouvoir anesthésique moléculaire, celui de la cocaïne étant 1
Chlorhydrate de cocaïne...	1	$2,94 \times 10^{-3}$	1
Chl. de Methoxy-benzhydrylaminel.....	1,12	$44,8 \times 10^{-3}$	1,52
Chl. d'Ethoxy-benzhydrylamine.....	3,18	$12,067 \times 10^{-3}$	4,11
Chl. de Propyloxy-benzhydrylamine.....	2,6	$9,372 \times 10^{-3}$	3,18
Chl. d'Isopropyloxy-benzhydrylamine.....	2,8	$10,089 \times 10^{-3}$	3,43
Chl. de Butyloxy-benzhydrylamine.....	1,8	$6,175 \times 10^{-3}$	3,10
Chl. d'Isobutyloxy-benzhydrylamine.....	1,75	$6,003 \times 10^{-3}$	2,04
Chl. d'Heptyloxy-benzhydrylamine.....	0,5	$1,499 \times 10^{-3}$	0,50
Chl. de Benzyloxy-benzhydrylamine.....	1	$3,07 \times 10^{-3}$	1,04

CHAPITRE III

TOXICITE DES BENZHYDRYLAMINES MONOORTHOSUBSTITUEES

Nous avons déterminé la toxicité des chlorhydrates de benzhydrylamines orthosubstituées sur la souris blanche en employant des souris d'une même souche, de poids variant de 12 à 17 gr. conservées à une température de 20 à 22°. Tous nos essais de toxicité ont été effectués en deux ou trois jours dans des conditions identiques, en utilisant exclusivement la voie sous-cutanée.

Nous avons employé des solutions de chlorhydrate de benzhydrylamine à 1 % ; les quantités de substances à injecter ont été mesurées avec une pipette divisée en centièmes et diluées dans 0 cm³ 5 d'eau distillée. L'injection a été faite dans la cuisse des souris préalablement pesées. Après l'injection, chaque animal est placé dans un petit cristalliseur.

Nous décrivons la marche de l'intoxication pour une souris ayant reçu une dose mortelle de l'une quelconque de ces substances. Quelques minutes après l'injection, la souris titube puis s'étend, se retourne sur le dos. Alors commence une phase d'excitation avec opisthotonos ; le plus souvent, l'animal est animé de tremblements intenses pouvant aller jusqu'à des convulsions ; la respiration s'accélère. Après un temps variable, suivant la dose, la respiration se ralentit, il se produit une mydriase intense, enfin la mort par asphyxie survient.

Tous les phénomènes observés dans l'intoxication de la souris par les benzhydrylamine orthosubstituées se rapprochent des effets produits par injection sous-cutanée de doses mortelles de chlorhydrate de cocaïne.

Si on injecte une dose non mortelle, l'animal après plusieurs crises analogues à celle qui est décrite ci-dessus se rétablit rapidement.

Nous avons déterminé dans nos essais la dose mortelle en moins d'une heure. Elle varie sur les différentes benzhydrylamine de 0 gr. 10 à 0 gr. 35 par kg d'animal. De plus, nous avons déterminé sur la même souche de souris la dose mortelle de la cocaïne qui est par la voie sous-cutanée de 0 gr. 70 par kg. Nous énumérons ci-dessous les résultats obtenus avec les diverses substances utilisées.

1) Toxicité de l'o.méthoxybenzhydrylamine. — La dose minimum mortelle de chlorhydrate d'o.méthoxybenzhydrylamine est de 0 gr. 12 par kg; nous donnons ci-dessous le résultat des expériences effectuées :

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
17,3	0,17	0,10	Convulsions
14,1	0,16	0,12	Mort en 10'
14,8	0,37	0,25	Mort en 3'

2) Toxicité de l'o.éthoxybenzhydrylamine. — La dose minimum mortelle est de 0 gr. 12 par kg.

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
17,6	0,08	0,05	Convulsions Crises répétées Mort en 2' à 3'
15,6	0,12	0,08	
13,95	0,13	0,10	
15,95	0,19	0,12	

3) Toxicité de l'o.propioxybenzhydrylamine. — La dose minimum mortelle est de 0 gr. 18 par kg.

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
17,8	0,17	0,10	Fortes excitations Mort en 2'
16,8	0,20	0,12	
15,8	0,13	0,15	
16,3	0,29	0,18	

4) Toxicité de l'o.isopropioxybenzhydramine. — La dose minimum mortelle est de 0 gr. 12 par kg.

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
12,6	0,12	0,10	Mort en 5' Mort en 2' Mort en 2'
15,8	0,19	0,12	
14,2	0,21	0,15	
13,8	0,24	0,18	

5) Toxicité de l'o.butyloxybenzhydramine. — La dose minimum mortelle est de 0 gr. 22 par kg.

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
16,9	0,17	0,10	Crises répétées Mort en 5'
14,9	0,22	0,15	
16,6	0,33	0,20	
15,3	0,336	0,22	

6) Toxicité de l'o.isobutyloxybenzhydramine. — La dose minimum mortelle est de 0 gr. 35 par kg.

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
12,8	0,19	0,15	Convulsions Crises répétées Crises répétées Crises répétées Mort en 5'
16,95	0,29	0,18	
14,6	0,29	0,20	
14,8	0,37	0,25	
13,7	0,41	0,30	
13,3	0,46	0,35	

7) Toxicité de l'o.heptyloxybenzhydrylamine. — La dose minimum mortelle est de 0 gr. 18 par kg.

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
14,5	0,23	0,16	Convulsions
13,8	0,24	0,18	Mort en 30'

8) Toxicité de l'o.benzyloxybenzhydrylamine. — La dose minimum mortelle est de 0 gr. 35 par kg.

Poids des souris en g.	Nombre de cm ³ d'une sol. à 1 %	Dose en g. par kg.	Observations
12,8	0,19	0,15	Convulsions Crises répétées Crises répétées Crises répétées Mort en 10' Mort en 10,
14,4	0,25	0,18	
14,9	0,29	0,20	
13,45	0,33	0,25	
13,8	0,41	0,30	
13,4	0,46	0,35	
12,4	0,47	0,38	

Nous pouvons conclure de ces expériences que les chlorhydrates de benzhydrylamines monosubstituées sont, sur la souris, de 2 à 7 fois plus toxiques que le chlorhydrate de cocaïne et que d'autre part la toxicité n'est pas proportionnelle au pouvoir anesthésique local.

TROISIEME PARTIE

RAPPORT ENTRE LA CONSTITUTION CHIMIQUE ET L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE DES BENZHYDRYLAMINES ALCOOYLEES

Nous avons examiné dans cette troisième partie de notre travail les rapports qui existent entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique des benzhydrylamines orthosubstituées. De plus, nous avons comparé les résultats acquis par nous et ceux qu'ont obtenus Régnier, Torrès, Sallé et Valette en série méta et para substituées.

I. — Benzhydrylamines orthosubstituées. — Nous donnons dans le tableau I un résumé des résultats que nous avons obtenus dans les différents essais pharmacodynamiques que nous avons effectués sur les benzhydrylamines orthomono-substituées, détermination du pouvoir anesthésique sur la cornée et sur le nerf lingual, toxicité. Nous avons inscrit dans la première colonne la solubilité de ces diverses substances dans l'eau, à 17°; dans les colonnes 2 et 3 le pouvoir anesthésique sur la cornée et le nerf lingual; dans les colonnes 4 et 5 le pouvoir anesthésique moléculaire; dans la colonne 6 la toxicité.

L'examen de ce tableau permet de tirer diverses conclusions concernant l'influence du poids moléculaire et de la ramification du radical sur l'action anesthésique des benzhydrylamines orthosubstituées.

1) Toutes les benzhydrylamines étudiées possèdent à la fois un pouvoir anesthésique local sur les muqueuses et sur les nerfs sensibles. Néanmoins, l'influence du poids moléculaire n'est pas la même pour les divers types d'anesthésie.

TABEAU 1.

**Solubilité - Pouvoir anesthésique - Toxicité
des o.alcoyloxybenzhydrylamine**

Substances	Solubilité % à 17°	Pouvoir anesthésique		Pouvoir anesthésique moléculaire, celui de la cocaïne étant 1		Toxicité en g. par kg. de souris
		Cornée	Lingual	Cornée	Lingual	
Chl. Cocaïne		1	1	1	1	0,70
Chl. Benzhydrylamine		0,12		0,25		
Chl. o.méthoxybenzhydrylamine C ¹	2,80	0,14	1,12	0,19	1,52	0,12
Chl. o.éthoxybenzhydrylamine. C ²	4,17	0,49	3,18	0,63	4,11	0,12
Chl. o.propioxybenzhydrylamine C ³	5	0,63	2,6	0,78	3,18	0,18
Chl. o.isopropioxybenzhydrylamine C ³	5,50	0,67	2,8	0,82	3,43	0,12
Chl. o.butyloxybenzhydrylamine C ⁴	3	0,78	1,8	0,90	3,10	0,22
Chl. o.isobutyloxybenzhydrylamine C ⁴	6	0,65	1,75	0,75	2,04	0,35
Chl. o.heptyloxybenzhydrylamine C ⁷	2,15	0,28	0,5	0,28	0,50	0,18
Chl. o.benzyloxybenzhydrylamine. C ⁷	1,12	0,25	1	0,26	1	0,35

2) Le pouvoir anesthésique sur les muqueuses augmente avec le poids moléculaire du substituant, jusqu'en C⁴, il diminue lorsque le substituant est en C⁷.

3) Le pouvoir anesthésique sur le nerf lingual est maximum lorsque le substituant est en C² puis il varie en raison inverse du poids moléculaire.

4) La ramification de la chaîne du substituant influe peu sur les deux types d'anesthésie locale, à savoir cornée et nerf lingual.

5) Le pouvoir anesthésique local ne semble pas être en rapport avec la solubilité dans l'eau. (Voir tableau 1, p. 76)

II. — Dérivés monoalcoylés ou symétriquement diacylés des benzhydrylamine.

1) Pouvoir anesthésique sur les muqueuses.

Nous avons réuni dans le tableau II quelques résultats obtenus sur la cornée de lapin avec les dérivés ortho para (1) et méta (2) monosubstitués et avec les dérivés symétriquement disubstitués (3). Le pouvoir anesthésique moléculaire a été calculé en donnant au pouvoir anesthésique moléculaire de la cocaïne la valeur 1.

TABLEAU II.

Influence de la position de la chaîne alcoylée en ortho, méta et para sur le pouvoir anesthésique local sur les muqueuses

	Méthoxy	Ethoxy	Propoxy	Isopropoxy	Butyloxy	Isobutyloxy	Bonzyloxy
Ortho.....	0,19	0,63	0,78	0,82	0,9	0,75	0,26
Para.....	0,1	0,2	0,4		4,2		
Méta	0,3	1,8	6,9	4,4	14,4	7,3	1,7
Disubstitués							
3.3'	0,5	4,9	5,4		4,2		

(1) RÉGNIER et TORRÈS. Résultats non publiés.

(2) RÉGNIER et SALLE, *loc. cit.*

(3) RÉGNIER et VALETTE, *loc. cit.*

L'examen de ce tableau montre clairement d'une part que la substitution méta est la plus favorable à l'anesthésie sur les muqueuses et que d'autre part pour les trois séries monosubstituées en ortho, méta, para, le pouvoir anesthésique croît régulièrement de C¹ à C⁴ ; quant à la série disubstituée en 3.3' le pouvoir anesthésique des dérivés croît de C¹ à C³ puis décroît.

Le pouvoir irritant des dérivés métabstitués diminue considérablement leur intérêt pratique.

2) Pouvoir anesthésique sur le nerf sensible.

Nous avons réuni dans le tableau III ci-après les quelques déterminations qui ont été effectuées sur le nerf sensible les unes portant une astérisque ont été effectuées sur le nerf sensible de grenouille par Régnier (1), les autres ont été effectuées sur le nerf lingual de chien par nous-même. On a calculé le pouvoir anesthésique moléculaire de chacune des substances en donnant au pouvoir anesthésique moléculaire de la cocaïne la valeur 1.

TABLEAU III.

Influence de la position de la chaîne alcoxylée en ortho, méta et para sur le pouvoir anesthésique moléculaire déterminé sur le nerf sensible

	Méthoxy	Ethoxy	Propoxy	Isopropoxy	Butyloxy	Isobutyloxy	Benzoyloxy
Ortho.....	1,52	4,11	3,18	3,43	2,1	2,04	1,04
Para.....	0,08						
Méta	0,07*	0,1*	0,4*	0,2*	1,4*	0,8*	

On peut conclure d'après ces résultats que la substitution ortho est la plus favorable à l'anesthésie sur le nerf sensible. D'autre part, tandis que pour la série méta le pouvoir anesthésique croît régulièrement quand le nombre d'atomes de carbone des substituants varie de 1 à 4, le pouvoir anesthésique des dérivés substitués en ortho passe par un maximum quand le substituant est en C² et décroît ensuite régulièrement.

(1) Nous tenons à remercier ici M. RÉGNIER qui a bien voulu nous communiquer cette série de résultats non encore publiés.

CONCLUSIONS

I. — Etude chimique

1° La préparation des orthoalcoxyllbenzhydrylamine, de formule générale $RO\ C^6H^4-CH\ (NH^2)\ C^6H^5$, dont nous avons entrepris l'étude chimique et pharmacodynamique a été effectuée par réduction au moyen de l'alcool absolu et du sodium des oximes des benzophénones orthosubstituées. Ces cétones ont elles-mêmes été obtenues par alcoylation au moyen d'éthylate de sodium et d'halogénures alcooliques de l'o.oxybenzophénone.

2° Nous avons donc préparé toute une série de benzophénones orthosubstituées homologues ainsi que leurs oximes, les benzhydrylamine et les chlorhydrates correspondants. Dans cette série, seule l'o.méthoxybenzhydrylamine avait déjà été décrite. Les corps nouveaux que nous avons préparés sont les suivants :

L'o.éthoxybenzophénone, son oxime et sa semicarbazone ; l'o.éthoxybenzhydrylamine, le chlorhydrate, l'acétate et le tartrate correspondant.

L'o.propioxybenzophénone, son oxime et sa semicarbazone ; l'o.propyloxybenzhydrylamine et son chlorhydrate.

L'o.isopropyloxybenzophénone, son oxime et sa semicarbazone ; l'o.isopropyloxybenzhydrylamine et son chlorhydrate.

L'o.butyloxybenzophénone, son oxime et sa semicarbazone ; l'o.butyloxybenzhydrylamine et son chlorhydrate.

L'o.isobutyloxybenzophénone, son oxime et sa semicarbazone ; l'o.isobutyloxybenzhydrylamine et son chlorhydrate.

L'o.hepthyloxybenzophénone, son oxime et sa semicarbazone ; l'o.hepthyloxybenzhydramine et son chlorhydrate.

L'o.benzyloxybenzophénone, son oxime et sa semicarbazone ; l'o.benzyloxybenzhydramine et son chlorhydrate.

II. — Etude pharmacodynamique

1° Tous les chlorhydrates de benzhydramines monoalcoylées en position ortho que nous avons préparés sont doués de propriétés anesthésique locales aussi bien sur la cornée de lapin que sur le nerf lingual du chien.

2° L'intensité de l'action anesthésique que nous avons étudiée systématiquement sur la cornée de lapin croît avec le poids moléculaire des substituants de C¹ à C⁴.

3° L'intensité de l'action anesthésique sur le nerf lingual du chien passe par un maximum quand le substituant est en C² puis il décroît régulièrement de C² à C⁷.

4° La ramification de la chaîne substituée influence peu le pouvoir anesthésique.

5° Les benzhydramines o.substituées n'ont pas de pouvoir irritant sur la cornée du lapin contrairement aux benzhydramines substituées en méta.

6° Les benzhydramines substituées sont, en injection sous-cutanée sur la souris, de 2 à 7 fois plus toxiques que la cocaïne.

7° Il ne semble pas exister de rapport direct entre le pouvoir anesthésique des sels de benzhydramines o.substituées et leur solubilité dans l'eau.

8° Si la substitution en méta des benzhydramines substituées se montre nettement la plus favorable en ce qui concerne le pouvoir anesthésique local sur les muqueuses (cornée de lapin), la substitution en ortho fournit des dérivés dont le pouvoir anesthésique sur le nerf sensible est de beaucoup le plus élevé.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
Introduction	21
PREMIÈRE PARTIE : Etude Chimique	24
Considérations générales sur la partie expérimentale..	24
Méthoxybenzhydrylamine	32
Ethoxybenzhydrylamine	33
Propyloxybenzhydrylamine	36
Isopropyloxybenzhydrylamine	39
Butyloxybenzhydrylamine	40
Isobutyloxybenzhydrylamine	42
Heptyloxybenzhydrylamine	44
Benzyloxybenzhydrylamine	45
DEUXIÈME PARTIE : Etude Pharmacodynamique ...	48
CHAPITRE I. — Détermination de l'anesthésie produite par les orthoalcoyloxybenzhydrylamines sur la cor- née du lapin	49
CHAPITRE II. — Détermination de l'anesthésie produite par les orthoalcoyloxybenzhydrylamines sur le nerf lingual du chien	61
CHAPITRE III. — Toxicité des orthoalcoyloxybenzhydry- lamines	71
TROISIÈME PARTIE : Rapport entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique des benzhydrylamines alcoylées	75
Conclusion	79

VU, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,
BEHAL.

VU :

Le Doyen de la Faculté,
RADAIS.

VU et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

